



JNI

14^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Clermont-Ferrand
et l'interrégion Rhône-Alpes Auvergne

Du mercredi 12 au
vendredi 14 juin 2013
Polydome, centre d'expositions
et des congrès



Mycobactériose pulmonaire : quoi de neuf dans le diagnostic et la prise en charge ?

Dr Claire Andréjak
Amiens



Mycobactéries atypiques

- **Famille des *Mycobacteriaceae***
- **Aérobies avec un temps de doublement long:**
 - mycobactéries à croissance rapide développement en 3 à 7 jours
 - Mycobactéries à croissance lente : plusieurs semaines
- **Parmi ces mycobactéries**
 - Espèces parasites strictes de l'homme ou des animaux
 - Responsables de la tuberculose : Complexe *tuberculosis* avec *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*)
 - Responsable de la lèpre (*M. leprae* et *M. lepraemurium*)
 - Deuxième groupe comprenant les espèces habituellement non pathogènes pour l'homme = mycobactéries atypiques ou non tuberculeuses (MNT)
 - Classification de Runyon selon pigmentation des colonies et vitesse de croissance



1^{ère} étape = Diagnostic d'une
infection pulmonaire à MNT

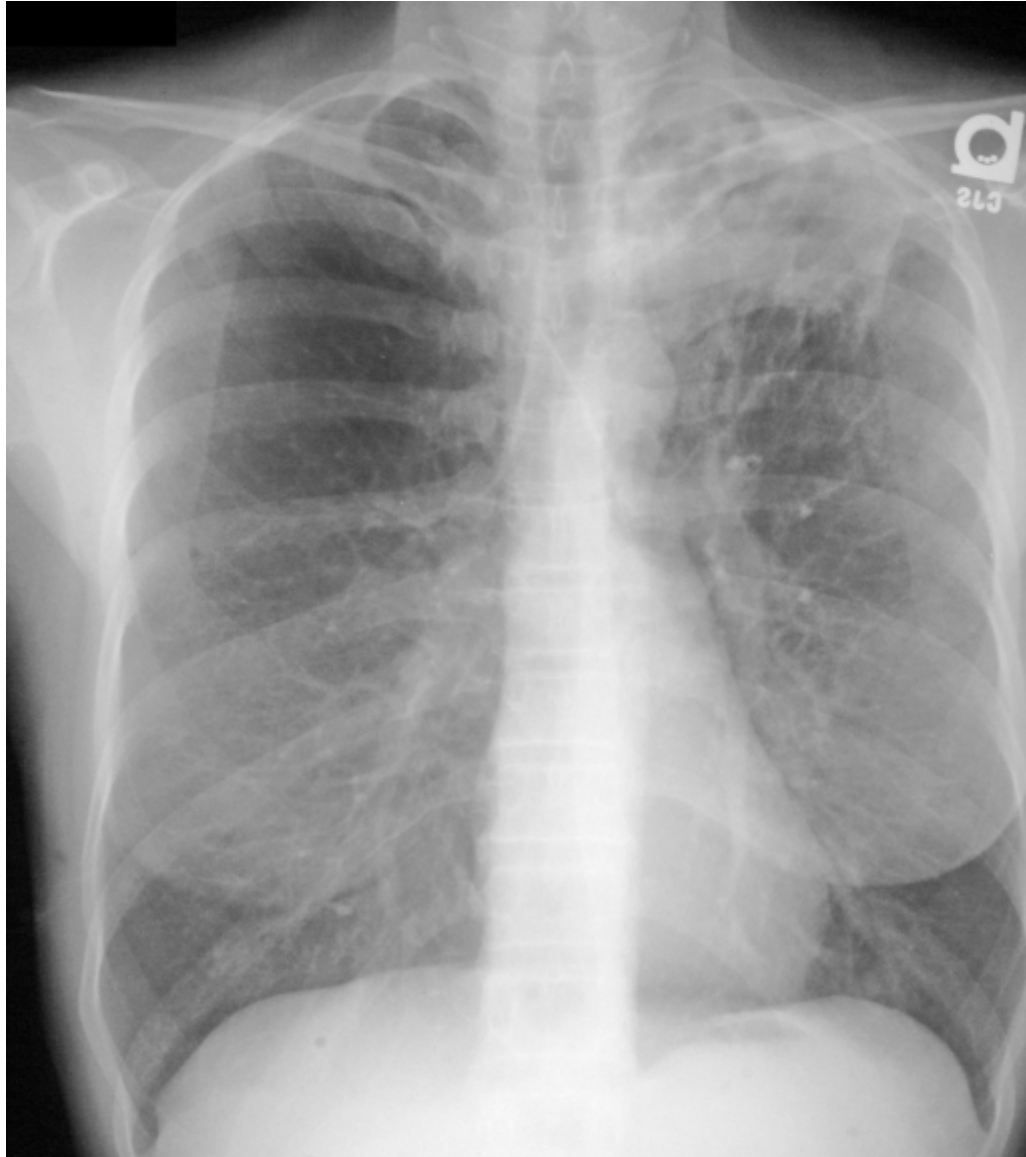
Critères ATS/IDSA 2007

infections pulmonaires MNT

- **Clinique**

- Symptomatoologie pulmonaire
- RP: infiltrats, nodule, lésion excavée ou lésions multiples (DDB, micronodules disséminés)
- Exclusion d'autres diagnostics

Opacité excavée

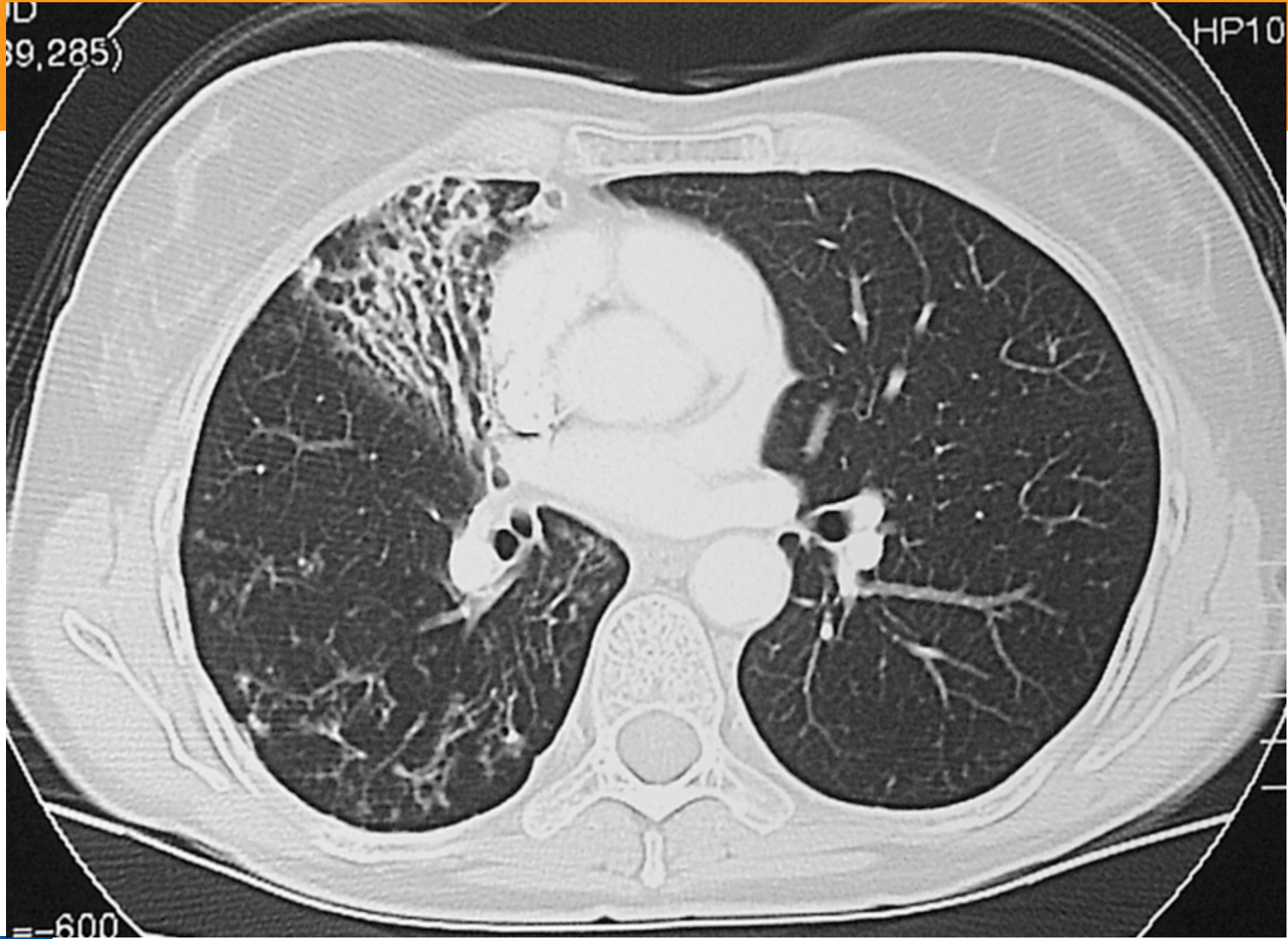


Opacités micronodulaires



DDB du lobe moyen





Critères ATS/IDSA 2007

infections pulmonaires MNT

- **Clinique**

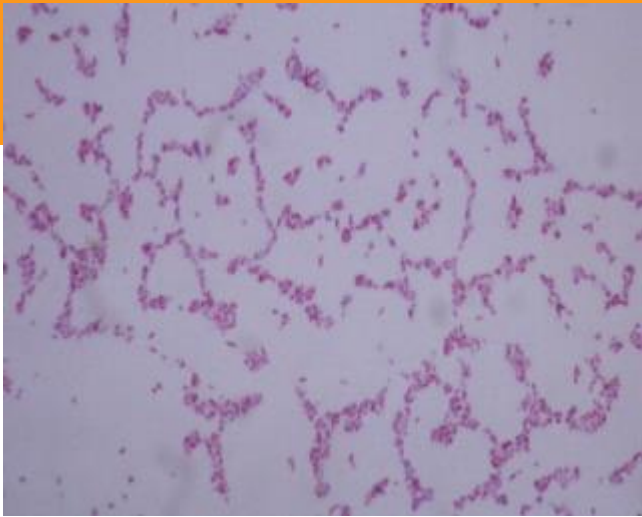
- Symptomatologie pulmonaire
- RP: infiltrats, nodule, lésion excavée ou lésions multiples (DDB, micronodules disséminés)
- Exclusion d'autres diagnostics

- **Microbiologie**

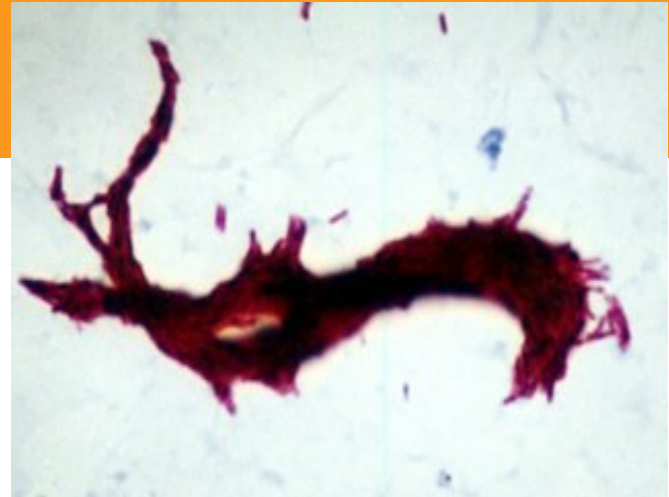
- Au moins deux expectorations avec culture positive (quelque soit le direct)
- OU 1 culture positive sur au moins 1 LBA ou 1 aspiration bronchique
- OU 1 biopsie pulmonaire avec granulome et une expectoration avec culture positive

Griffith ATS/IDSA, AJRCCM 2007

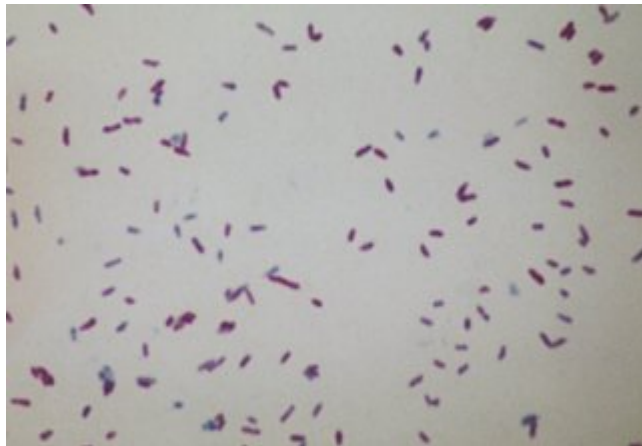




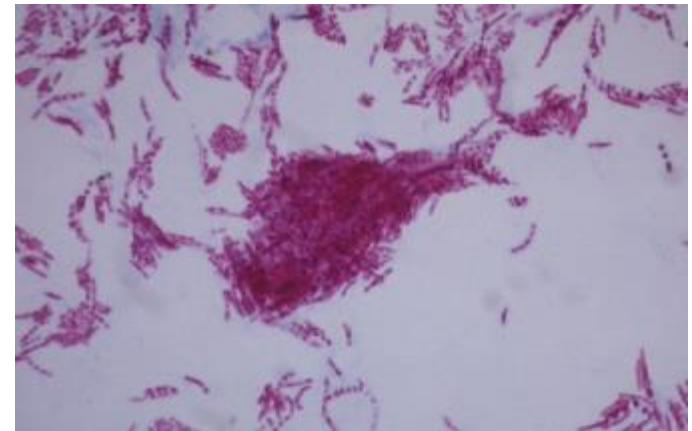
M. avium (coccoïdes)



BK (cordes ou moustaches)



Espèce à croissance rapide



M. kansasii (épais et zèbré)

Classification de Runyon

- Première classification encore utilisée aujourd'hui comme orientation dans l'identification
- Caractères phénotypiques:
 - vitesse de croissance sur des milieux de culture
 - température optimale
 - Pigmentation
- Groupes I, II et III espèces pathogènes strictes ou opportunistes
 - Groupe I: mycobactéries photochromogènes à croissance lente
 - Groupe II: mycobactéries scotochromogènes à croissance lente
 - Groupe III: espèces non chromogènes à croissance lente
- Groupe IV: pathogènes rares ou saprophytes
Groupe IV: espèces pigmentées ou non à croissance rapide

Identification

- **Méthodes sans amplification utilisant des sondes nucléiques**
 - Hybridation de 2 séquences complémentaires d'acide nucléique
 - Trousses commercialisées
 - espèces du complexe *tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, complexe *M. avium intracellulare*, *M. kansasii* et *M. goodii*
 - AccuProbe®, Gen-Probe®, bioMérieux
 - Peu de MNT, pas de différence au sein du complexe *M. tuberculosis*
- **Méthodes avec amplification génique**
 - Amplification génique par PCR
 - Analyse par:
 - Polymorphisme de restriction et comparaison à des souches d'espèces connues
 - Détermination de la séquence d'acide nucléique du fragment amplifié par séquençage automatique et comparaison à des banques de données
 - Hybridation sur bandelette de nitrocellulose à la surface de laquelle ont été adsorbés des sondes spécifiques des différentes espèces (Inno-Lipa et GenoType)

PRISE EN CHARGE



1- Diagnostic d'infection

2- Décision de traitement

- Se donner les moyens d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic =
 - Exclure les autres diagnostics plus probable
 - Multiplier les prélèvements (min =3)
 - Suivre les patients « colonisés » au moins 1 an...
- **1 prélèvement positif \neq infection**
- **Infection \neq traitement**
- **Qui traiter ?**
 - Patients sévères sur le plan clinique et radiologique
 - Si patient peu symptomatique surveillance !!

SOUS
DIAGNOSTIC

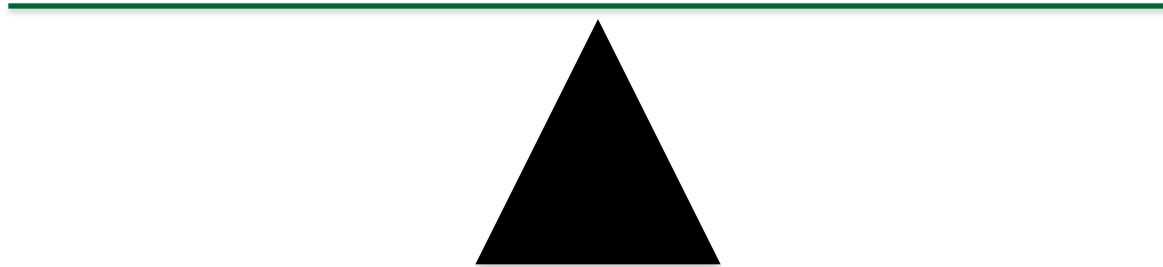


PROGRESSION DE LA
MALADIE

SUR DIAGNOSTIC



TOXICITE
MEDICAMENTEUSE

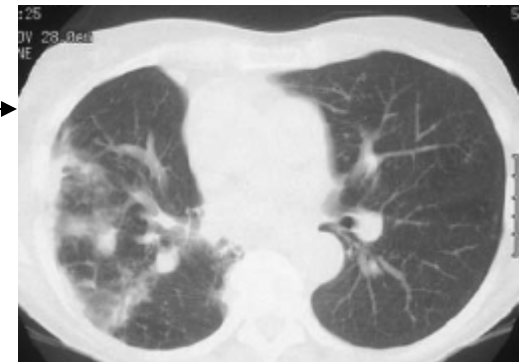
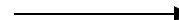
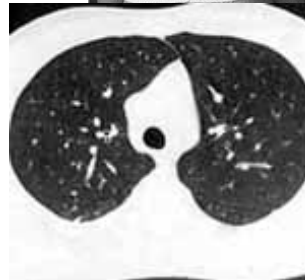
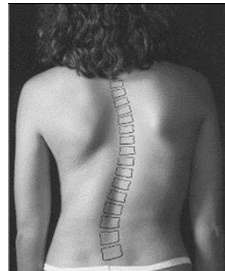
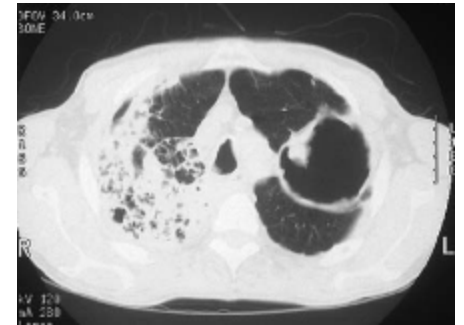
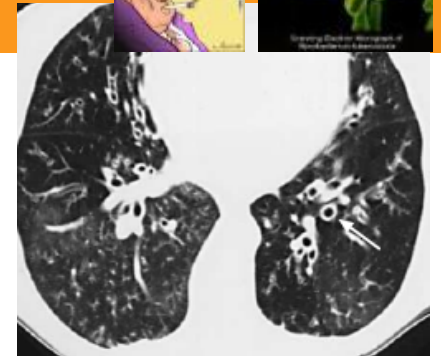
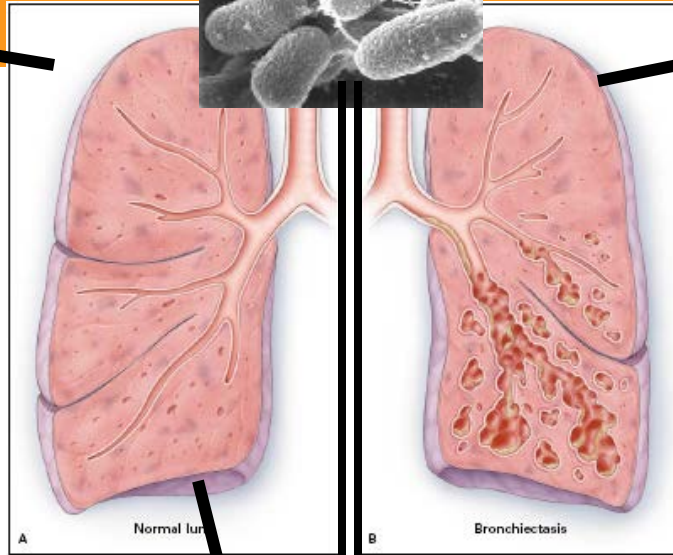
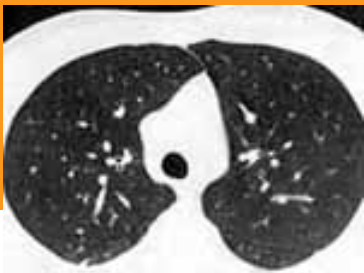


Grands principes

- **Une molécule-clé**
- **Associée à au moins deux autres antibiotiques**
 - Pour limiter l' émergence de résistance
 - Pour une éventuelle synergie entre antibiotiques
- **Traitement basé**
 - sur l'antibiogramme ?
 - Sur les données cliniques (données rétrospectives, études prospectives randomisées)
 - Recommandations ATS/IDSA 2007
- **Durée 12 mois après négativation des prélèvements**
- **Chirurgie possible sur des lésions localisées**
- **Cas particulier « hot tub lung »**

M. avium





In vitro

- **Macrolides = Molécule-clé**
- **Clarithromycine = seule avec une bonne**
corrélation in vitro/in vivo
 - MAC résistante
 - MAC

Résistance CLARITHROMYCINE = ÉCHEC in vivo

Wallace, AJRCCM 1996

Dautzenberg, Chest 1995

Griffith, CID 1996

- **Synergie clarithromycine- éthambutol**

Andréjak et al, CPLF 2011

- **Effet additif moxifloxacine-éthambutol et clarithromycine-moxifloxacine**

Andréjak et al, CPLF 2011

Données cliniques

• Associations

- Sans rifamycines, ni éthambutol, ni macrolides: 30% de guérison
- Avec Rifampicine et Ethambutol mais sans Macrolides 40% de guérison
- Avec macrolides: 60% de guérison

Field S et al. Chest 2004

• Premiers essais thérapeutiques (non contrôlés) :

- Clarithromycine monothérapie: 95% de négativation à 4 mois mais rechute avec des souches résistantes

Wallace, Am J Resp Crit Care Med 1994

- Clarithromycine au sein d' une association d' antibiotiques :92% de patients avec prélèvements négatifs à 6 mois et restant négatifs à 12 mois

Wallace, Am J Resp Crit Care Med 1994

• Clarithromycine vs Azithromycine ?

- Efficacité : Clarithromycine > Azithromycine
- Tolérance : Azithromycine > Clarithromycine
- Interactions avec Clarithromycine (cytochrome P450)

Dunne M et al. CID 2000

Ward TT et al. CID 1998

Brown BA et al. CID 1997



Données cliniques

- **Rifampicine vs Rifabutine ?**

- Efficacité identique
- Tolérance Rifampicine > Rifabutine
- Interactions avec Rifampicine (cytochrome P450) > Rifabutine

Griffith, CID 1996
Wallace J Inf Dis 1995

- **Fluoroquinolones ? :**

- In vitro : Moxifloxacin > Ciprofloxacin
- In vivo: RMP+EMB+CLA vs RMP+EMB+CIPRO, pas de différence

Bakker-Woudenberg et al. AAC 2005
Jenkins, Thorax 2008

- **Et l'interféron gamma ? Pas d'intérêt démontré**

ATS, AJRCCM 2007

- **Et immunothérapie par *M. vaccae* ? : Pas d'intérêt démontré**

Jenkins et al, Thorax 2008



Recommandations

- **ATS/IDSA 2007: Association Macrolides + Ethambutol + Rifamycine \pm aminosides**
 - Clarithromycine 500 mg x 2 par jour
 - Ethambutol 15 mg/kg /j
 - Rifabutine 300 mg /j ou rifampicine 600 mg/j
- **Alternative : Azithromycine 250 mg/j, Moxifloxacine 400 mg**

ATS Am J Respir Crit Care Med 2007



M. kansasii



Mycobacterium kansasii

- **Décrit pour la première fois par Buhler et Pollak en 1953**

Buhler VB, Pollak A *Am J Clin Pathol* 1953

- **Surnomé « le bacille jaune »**
- **Mycobactérie non tuberculeuse (NTM) la plus proche du BK**
 - Caractéristiques antigéniques et cliniques les plus proches de BK
 - Efficacité des antituberculeux
 - Infection pulmonaire agressive et destructrice

Données in vitro

Antibiotiques	
Rifampicine	
Rifabutine	
Isoniazide	
	10 à 50 X CMI pour BK
	≤ 0,25
	2-8
	≤ 4
Fluoroquinolones	≤ 0,025
Moxifloxacin	≤ 0,025

Résistance RIFAMPICINE = ÉCHEC in vivo

Données cliniques

- **Pas d'étude randomisée MAIS**

- Association sans rifampicine : Négativation à 6 mois = 52-81%, Rechute à court terme = 10%

Jenkins Conf of Chemotherapy 1960, Pezzia Rev Infect Dis 1981

- Association avec rifampicine: Négativation à 4 mois = 100% et Rechute à court terme = 1%, Les échecs= les souches résistances à la rifampicine

Pezzia Rev Infect Dis 1981, Ahn Rev Infect Dis 1983, Banks, thorax 1983

- **Éthambutol = Probable action synergique avec la rifampicine**

- Certains études : bithérapie RMP-EMB: peu ou pas de rechute

Banks Thorax 1984

- **Isoniazide: intérêt discuté !**

Banks Thorax 1984

- **Clarithromycine**

- Sensibilité in vitro, efficacité in vivo: 56 patients RMP+ EMB+ CLA =Pas d' échec, pas de récurrence, mais mauvaise tolérance

Shitrit Chest 2006

- **Moxifloxacin**

- Sensibilité in vitro +++, supérieure à la lévofloxacin

Alcaide, Antimicrob Agents Chemother 2004



Recommandations

- **Rifampicine = clé du traitement = principal facteur pronostic**
- **Association thérapeutique**
 - *Inchangée depuis 25 ans....*
 - RMP+ EMB+ INH 18 mois (au moins 12 mois avec prélèvements négatifs)
- **En cas de résistance ou de mauvaise tolérance: moxifloxacine et/ou clarithromycine**

M. xenopi



M. xenopi

- **2^{ème} MNT isolée en France**
- **Diverses infections nosocomiales**
- **3 formes radio-cliniques:**
 - Forme nodulaire de l'immunocompétent
 - Forme excavée du patient avec une immunodépression locale
 - Forme instertielle du patient avec une immunodépression générale

Andréjak, Thorax 2009

Données in vitro

- **CMI les plus basses pour clarithromycine (0,06-0,5 µg/ml) et moxifloxacin (0,25 µg/ml)**

- **Sy**
Pas d'antibiogramme en systématique en 1ère ligne de traitement

Pas de corrélation in vitro/in vivo

- **Pas de corrélation in vitro/in vivo**

Andréjak C, JAC 2002

Andréjak C, JAC 2013

Dauendorffer Pathol Biol 2002

Bagnée Acta Clin Belg 1996



Données cliniques

- **2 études randomisées:**

- 42 patients (20 et 22): INH-RMP-EMB et RMP-EMB: pas de différence

Jenkins et al, Respiratory Med 2003

- 34 patients (17 et 17): RMP-EMB-CLA vs RMP-EMB-CIPRO: pas de différence

Jenkins et al, Thorax 2009

- **Étude rétrospective sur 136 patients infectés selon les critères ATS**

- Rifampicine = seule molécule associée avec un bon pronostic
- Pas de différence de survie que le traitement contienne ou non de la clarithromycine

Andréjak, Thorax 2009

- **Revue de 48 études : 188 sujets avec infection à MX (23 études)**

- Augmentation du taux de succès si le traitement contient une FQ
- Pas de modification du taux de succès que le traitement contienne ou non un macrolides

Varadi et Marras, Int J Tuberc Lung Dis 2009

Recommandations

- **ATS/IDSA 2007:**
 - Clarithromycine, rifampicine, éthambutol
 - Amikacine possible en début de traitement
 - Moxifloxacine peut remplacer une des molécules
- **Mais peu de données actuellement**

- **Essai clinique, multicentrique, contrôlé avec deux schémas thérapeutiques**
 - contenant deux molécules : rifampicine et éthambutol
 - associées à une troisième molécule qui sera randomisée clarithromycine ou moxifloxacine
- **Objectif principal:**
 - Déterminer la proportion de malades, atteints d'infections respiratoires à *M. xenopi* (critères ATS/IDSA 2007), ayant des prélèvements bactériologiques négatifs à 6 mois sous l'un ou l'autre des deux schémas thérapeutiques proposés
- **Objectifs Secondaires:**
 - Comparer les deux schémas thérapeutiques
 - négativation des prélèvements bactériologiques à 6 et 12 mois
 - amélioration clinique et radiologique (3, 6, 12 mois)
 - mortalité à 12 mois
 - tolérance du traitement

M. abscessus



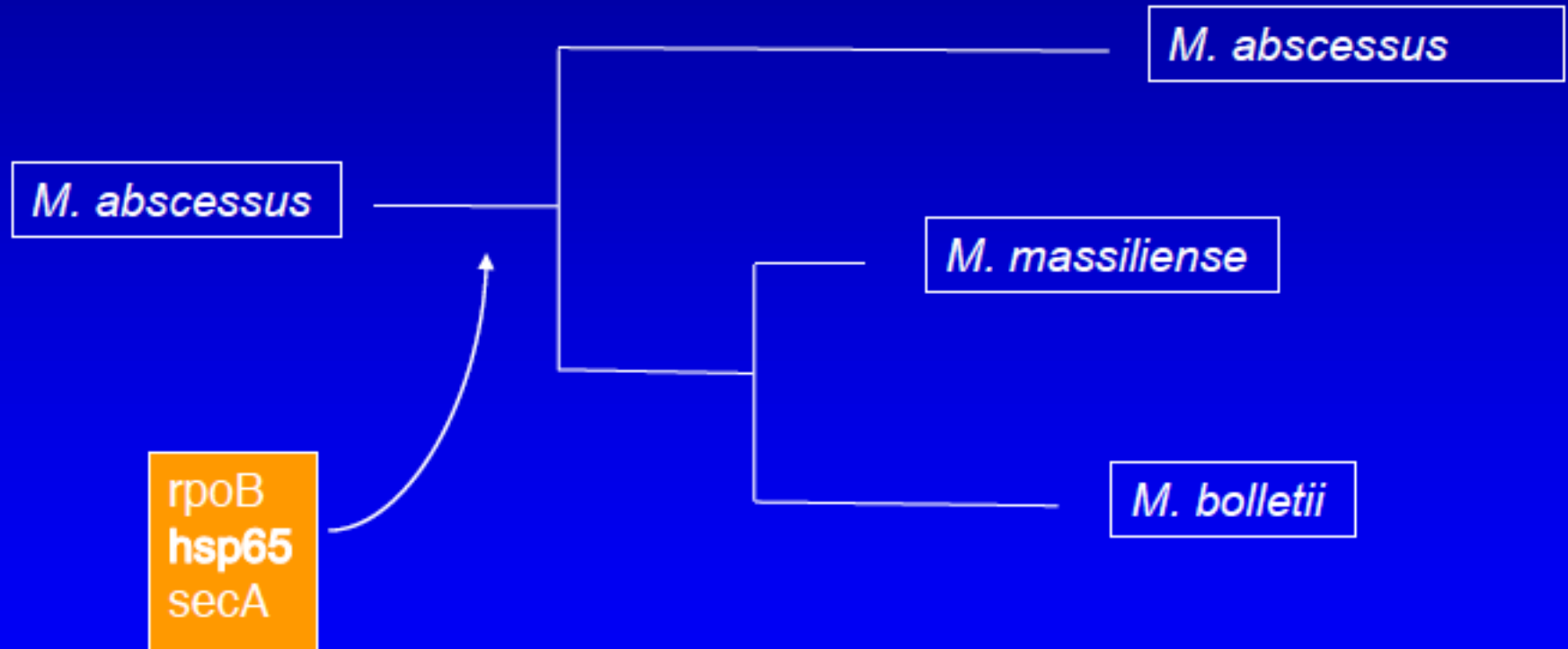
Epidémiologie

- **Mycobactérie à croissance rapide, de plus en plus fréquente en France**
- **Souvent chez des patients porteurs d'une mucoviscidose (3000 pour 100000 pers-année)**
- **Résistant à tous les antituberculeux classiques**
- **3 espèces dans le complexe *abscessus***
 - Sévérité différente selon les espèces
 - Susceptibilité aux macrolides variables selon les espèces

Brown Antimicrob Agents Chemother 1992
Stone, Antimicrob Agents Chemother 1983



M. abscessus complex



Zelazny AM et al, J Clin Microbiol 2009

Classiquement pour *M. abscessus* complex

- **Antibiotiques per os éventuellement efficaces**
 - Clarithromycine souvent seul ATB oral actif
 - parfois les fluoroquinolones, même si résistance in vitro ?
 - rarement les cyclines
- **Antibiotiques voie IV:**
 - Souvent imipenem et amikacine,
 - parfois cefoxitine
- **Mais le gène erm confère une résistance inducible**
 - Toujours présent pour *M. abscessus abscessus*
 - Jamais présent pour *M. abscessus massiliense*

Quels résultats de traitement pour *M. abscessus* ?

- **Étude de Jeon et al (65 patients)**
 - 4 semaines AMK et céfoxitine ou imipenem puis clarithromycine + Ciprofloxacin + Doxycycline, 24 mois au total
 - 72% négativation des cultures
 - 58% restent négatifs à 1 an
 - Taux moindre si CLR résistant
- **Jarand et al (107 patients)**
 - 42 combinaisons différentes, 4,6 ATB en moyenne, 6 mois IV en moyenne
 - 71% négativation des cultures
 - 48% restant négatifs sans rechute
 - 23% rechute

Pronostic différent selon le type de *M. abscessus*....

Outcomes	<i>M. abscessus</i> (n=24)	<i>M. massiliense</i> (n=33)	P value
Symptoms			
Improved	18 (75%)	32 (97%)	0.04
Unchanged	4 (17%)	1 (3%)	
Worsened	2 (8%)	-	
HRCT Findings			
Improved	10 (42%)	27 (82%)	0.003
Unchanged	7 (29%)	5 (15%)	
Worsened	7 (29%)	1 (3%)	
Sputum conversion			
Converted	6 (25%)	29 (88%)	<0.001
Relapsed	4 (17%)	3 (9%)	
Failed	14 (58%)	1 (3%)	

Koh, AJRCCM 2011

Résistance inductible ?

Isolates	Clarithromycin resistance (MIC, µg/mL)		Day 3	Day 7	Day 14
<i>M. abscessus</i> (n=19)	Susceptible	≤0.5	9 (46%)	-	-
		1	6 (32%)	-	-
		2	4 (21%)	-	-
	Intermediate	4	-	-	-
Resistant	8	-	1 (5%)	-	
	16	-	8 (42%)	-	
	32	-	4 (21%)	3 (16%)	
	≥64	-	6 (32%)	16 (84%)	

Koh, AJRCCM 2011

Résistance inductible ?

Isolates	Clarithromycin resistance (MIC, µg/mL)		Day 3	Day 7	Day 14
<i>M. abscessus</i> (n=19)	Susceptible	≤0.5	9 (46%)	-	-
		1	6 (32%)	-	-
		2	4 (21%)	-	-
	Intermediate	4	-	-	-
	Resistant	8	-	1 (5%)	-
16		-	8 (42%)	-	
32		-	4 (21%)	3 (16%)	
≥64		-	6 (32%)	16 (84%)	
<i>M. massiliense</i> (n=28)	Susceptible	≤0.5	20 (71%)	20 (71%)	20 (71%)
		1	8 (29%)	8 (29%)	8 (29%)
		2	-	-	-
	Intermediate	4	-	-	-
	Resistant	≥8	-	-	-

Traitement

- Devenir différent selon si *M. abscessus* ou *M. massiliense*
- Traitement optimal non connu
 - Rôle des macrolides inconnu
- Traitement IV initial puis relais par traitement po ou inhalé ...
- Chirurgie si lésion limitée après traitement médical
- Rôle de la moxifloxacine ? Des oxazolidinones ?
- Antibiogramme+++++
- Recherche +++

De Groot, Clin Infect Dis 2006
Jeon, Am J Respir Crit Care Med 2009
Cremades, Chemotherapy 2009
Cremades J Infect Chemotherapy 2009
Miyasaka, Int J Antimicrob Agents 2007



Au total



- **Confirmer le Diagnostic**

- Probabilité d'infection lorsqu'un prélèvement est positif variable selon les mycobactéries
- REPETER les prélèvements et éliminer tout autre diagnostic

- **DECIDER d'un traitement**

- **ANTIBIOGRAMME:**

- MAC: vérifier la sensibilité à la clarithromycine dès la première ligne
- *M. kansasii* : vérifier la sensibilité à la rifampicine dès la première ligne
- *M. xenopi* : pas d'antibiogramme en première intention : le faire uniquement en cas d'échec du traitement
- *M. abscessus* : antibiogramme systématique

- **Nécessité de multithérapie: en général au moins 3 molécules**
- **Pendant 12 mois après négativation des prélèvements**
- **MAC**
 - Clarithromycine = Molécule clé
 - Rifampicine 10 mg/kg/j (max 600 mg/j) + Ethambutol 15 mg/kg/j+ Clarithromycine 1000 mg/j
 - Avec aminosides (amikacine ou streptomycine) possible en début de traitement
- ***M. kansasii***
 - Rifamycine= Molécule clé
 - Rifampicine 10 mg/kg/j (max 600 mg/j), éthambutol 15 mg/kg/J, isoniazide 5 mg/kg/j (max 300 mg/j)
- ***M. xenopi* = traitement discuté +++**
 - Rifampicine= facteur de bon pronostic
 - peu de données disponibles !, rifampicine 10 mg/kg/j (max 600 mg/j) éthambutol 15 mg/kg/j, clarithromycine 1000 mg/j en deux prises \pm aminosides en début de traitement, moxifloxacine 400 mg/j en alternative
- ***M. abscessus* = Antibiogramme !**

Mais le fond du problème, moi je vous le dis, c'est que les mycobactéries, c'est des vicieuses !



Merci de votre attention