

Cas clinique Mycobactérie atypique ou non tuberculeuse (MNT)

Pr Dominique Salmon
Université Paris Cité

DESC Maladies Infectieuses Octobre 2022



Mr K 37 ans, consulte pour une douleur et boiterie de jambe gauche

Né en Côte d'Ivoire, en France depuis 2013- Informaticien

ANTECEDENTS

- **01/2029 : infection VIH découverte devant une candidose oesophagienne.**
 - CD4 : 12 /mm³ , ARN VIH > 2 millions cop/ml
 - Génotype de résistance : R à tous les II et au 3TC +=> Tt : Prezista/Norvir/Truvada
- **05/2019, cryptococcose neuroméningée** avec AIT
 - CD4 : 49/mm³ ,ARN VIH : 19.000/mm³
 - Difficultés à gérer ses médicaments
 - Mis sous fluconazole
- **12/2019 à 07/2020 : IRIS grave sur cryptococcose meningée**
 - multiples lésions cérébrales comprimant le V4 et adénopathies médiastinales et spléniques
 - Corticoïdes puis dérivation ventriculaire du LCR.
 - CD4 : 183/mm³, ARN VIH : 644 cop/ml- Indélectabilité jamais atteinte malgré ETP et différents changements thérapeutiques
- **Apparition d'un diabète, PCR CMV et EBV +, HBc isolés avec ADN + bas**

Histoire de la maladie

- **11/ 2020, traumatisme tibia gauche**, en descendant les escaliers. Petite effraction, pas de douleurs au décours
- Apparition d'un gonflement du tibia et de douleurs-boiterie avec réveils nocturnes.
Pas d'altération de l'état général.
- Bonne observance du traitement antirétroviral et antifongique à priori
 - CD4 = 117/mm³ - ARN VIH: 906 cop/ml

IRM du tibia (12/2020) :

ostéomyélite avec abcès centro-médullaire diaphysaire distal du tibia. Entorse latérale de cheville

Décision d'une ponction puis biopsie osseuse avec recherches germe banal ou mycobactérie.



QRM1- Principales sources de contamination des mycobactéries non tuberculeuses (MNT) ?

1- Sol

2- Plantes

3- Intestin et selles de certains animaux

4- Eau du robinet

5- Pommeau de douche

6- Vapeur issue du bain

7- Lait de certains animaux

7- Fourrure de certains animaux

Réponses QRM1- Principales sources de contamination des mycobactéries non tuberculeuses (MNT) ?

1- Sol

2- Plantes

3- Intestin et selles des animaux

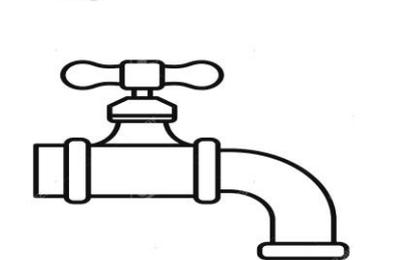
4- Eau du robinet

5- Pommeau de douche

6- Vapeur issue du bain

7- Lait de certains animaux

7- Fourrure de certains animaux



« Atmosphère
chaude et
humide »

Le réservoir des MNT est hydro tellurique

- Sols et eaux domestiques
- Possibilité d'hôtes intermédiaires (protozoaires dont les amibes, animaux) non exclue
- Capacité de former un biofilm sur les canalisations
 - et de résister aux décontaminants organo-mercuriels, chlorés et au glutaraldéhyde
 - isolats cliniques parfois génétiquement reliés entre souche pulmonaire de MAC et M. kansasii et l'isolat de leur plomberie domestique => d'où risque de réinfection

La contamination par une MNT survient par



inhalation
d'aérosols



ingestion de particules



effraction cutanée dans
environnement contenant
particules

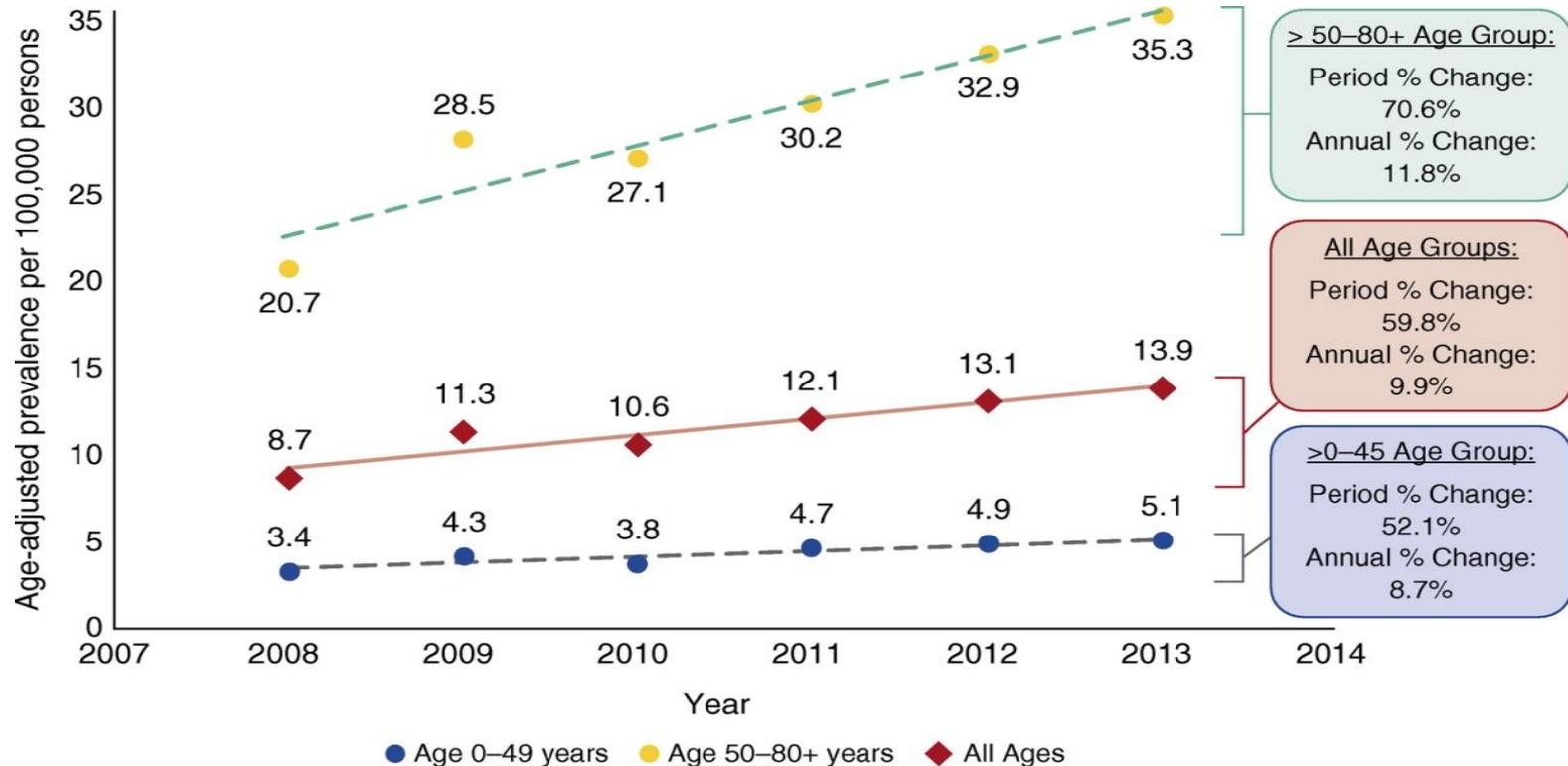
QRM2- Concernant la prévalence des MNT

- 1- Elle est stable
- 2- Elle diminue grâce aux programmes d'assainissement des eaux
- 3- Elle augmente chez les sujets immunodéprimés
- 4- Elle augmente dans toutes les tranches d'âge

Réponse QRM2- Concernant la prévalence des MNT

- 1- Elle est stable
- 2- Elle diminue grâce aux programmes d'assainissement des eaux
- 3- Elle augmente chez les sujets immunodéprimés
- 4- Elle augmente dans toutes les tranches d'âge

L'incidence des infections à MNT est en augmentation constante



Incidence en France : 6/100.000. Cinq fois plus élevée que la TB aux USA - 14/100.000 vs 3/100.000

Pourquoi l'incidence des infections à MNT augmente-t-elle?

- **Vieillesse** de la population
- **Patients à risque plus nombreux**
- **Diagnostic plus performant**
- **Changements mode de vie** (balnéothérapie, + douches, T°)
- **Emergence de mycobactéries + virulentes et résistantes** aux programmes assainissement eaux

QRM3- Quels sont parmi ces facteurs ceux qui prédisposent aux infections à MNT ?

1- BPCO

2-Lupus

3- VIH avancé

4 -Faible poids

5- Bronchectasies

6- Anti TNF

7- Corticothérapie

8- Mucoviscidose

Réponse QRM3- Quels sont parmi ces facteurs ceux qui prédisposent aux infections à MNT?

1- BPCO ++

2-Lupus

3- VIH avancé

4 -Faible poids

5- Bronchectasies ++

6 - Anti TNF

7- Corticothérapie

8- Mucoviscidose

Facteurs prédisposant aux infections à MNT quasiment toujours présents

Susceptibilité

Comorbidités

Mucoviscidose, BPCO,
Bronchectasies
Immunodépression,
corticothérapie
Maladie collagène,
prot. alvéolaire

Exposition significative

Aérosol hydrique
Aérosol tellurique
Résidence pays
endémie

Exposition

Terrain /immunité innée

Femme mince, post
ménopausée,
hypersensibilité



Reprise de l'histoire

- **Ponction articulaire** (29/12 /2020) : examen direct et bactériologie standard à 48 h négatifs.
- **Biopsie osseuse** (31/12/2020) : granulome AVEC culture positive pour une mycobactérie à croissance rapide identifiée comme J7 *Mycobacterium chelonae*
- **PET scan** (14/01/2020) : foyers hypermétaboliques intenses
 - du tiers supérieur de l'os tibial gauche
 - des parties molles en regard
 - atteinte ganglionnaire réactionnelle inguinale et iliaque externe gauches.
 - 2^e foyer osseux focalisé de l'extrémité inférieure du tibia gauche

Critères diagnostic des infections à MNT

Clinique



Toux
Fatigue
Perte de poids

Radiologie



Opacités
nodulaires
Cavités ..

Microbiologie



≥ 2 ECBC + espacés 7-15 j
ou ≥ 1 aspiration
bronchique ou prélvt
stérile
ou 1 biopsie avec
granulome et
culture positive

Diagnosis of NTM Infections

Laboratory Diagnosis

MAC

- macrolides
- amikacin

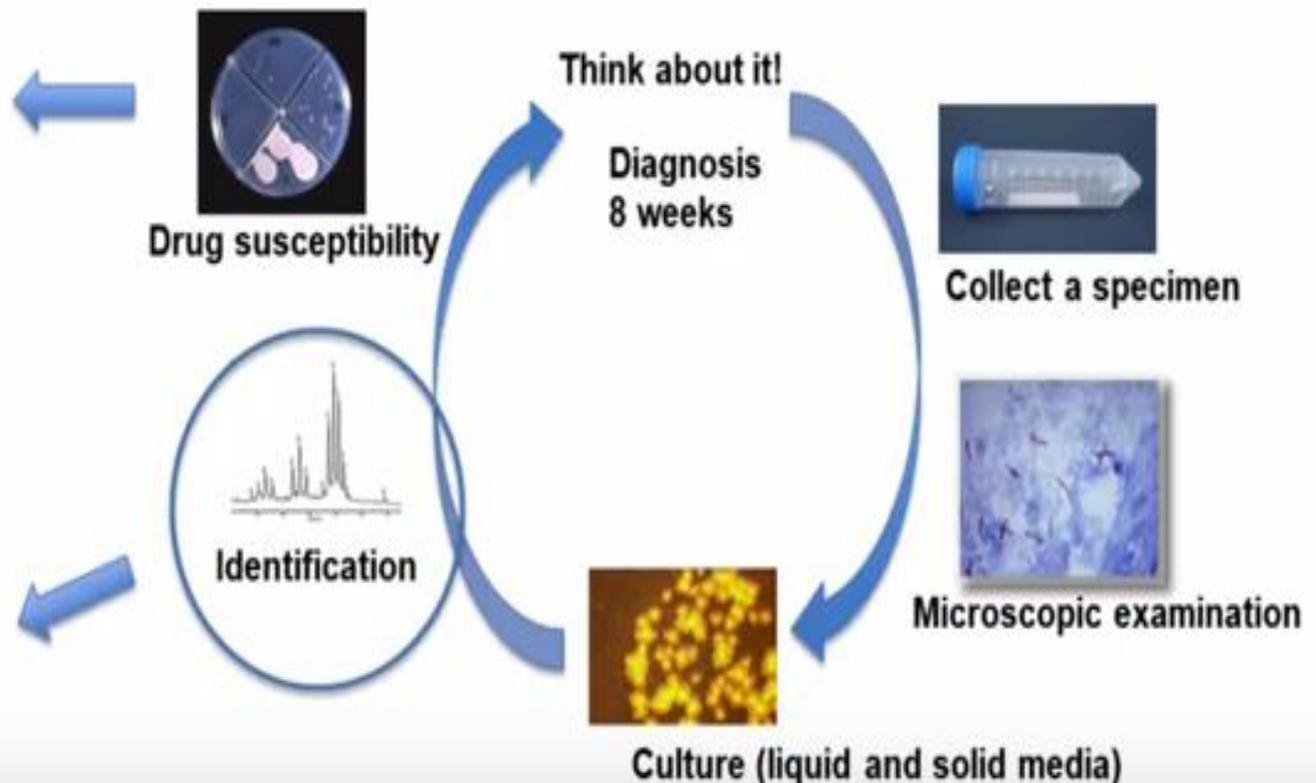
MAB

- panel of antibiotics
- inducible macrolide resistance

Molecular

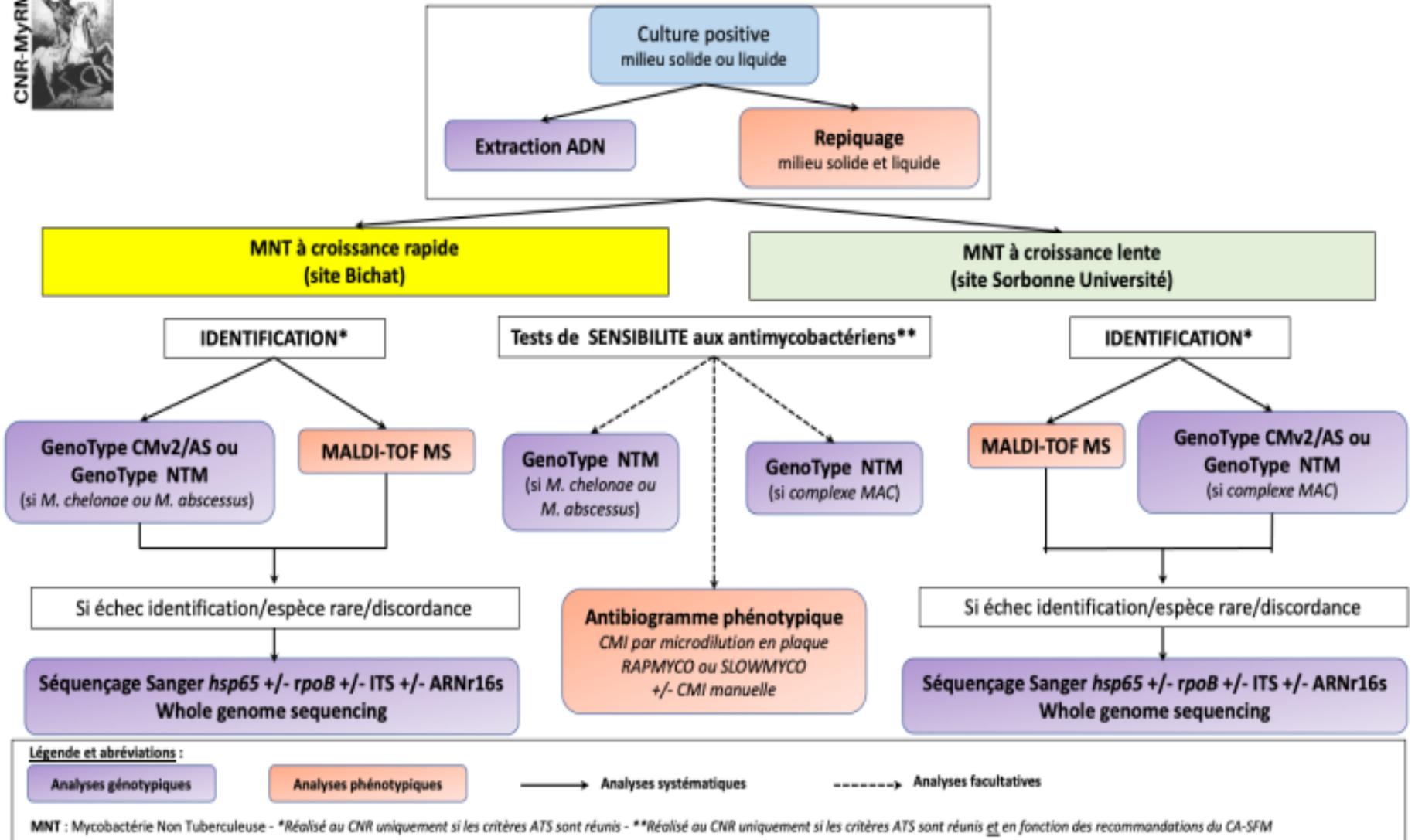
- Sequencing
- Line probe

MALDI-TOF





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



QRM4-Quelles sont les 3 MTN les plus fréquemment rencontrées dans les infections pulmonaires ?

1- *M. abcessus*

2- Complexe avium intracellulare

3- *M. kansasii*

2- *M. gordonae*

2- *M. chelonae*

5- *M. xenopi*

Réponse QRM4-Quelles sont les 3 MTN les plus fréquemment rencontrées dans les infections pulmonaires ?

1- *M. abcessus*

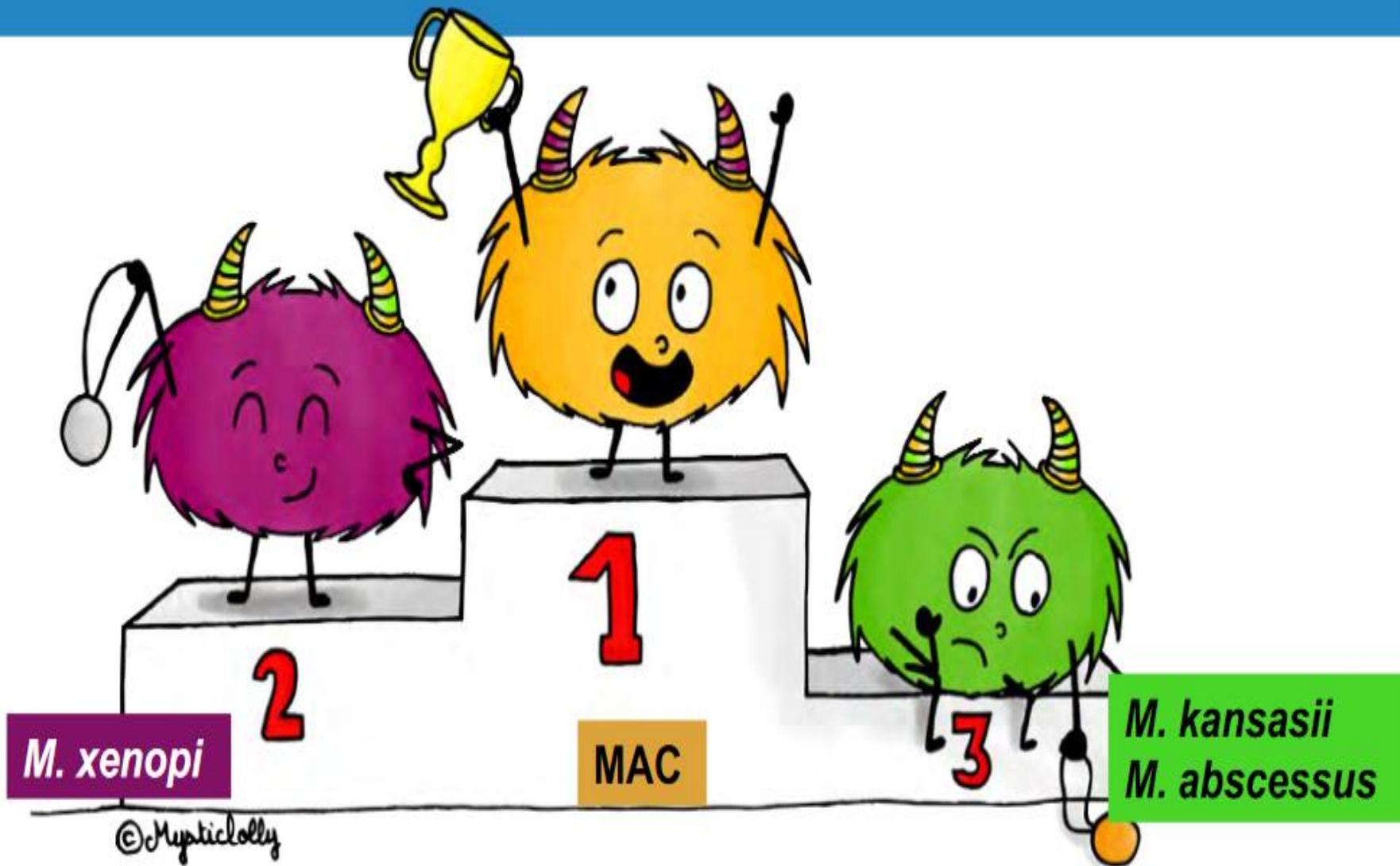
2- Complexe avium intracellulare

3- *M. kansasii*

2- *M. gordonae*

2- *M. chelonae*

5- *M. xenopi*



Mycobactéries non tuberculeuses impliquées dans les infections pulmonaires

Mycobactéries	Fréquence	Distribution géographique
Croissance lente < 7 jours		
Complexe <i>M. avium-intracellulare</i>	+++	Ubiquitaire
<i>M. kansasii</i>	+++	Etats-Unis, Europe, Afrique du Sud
<i>M. malmoense</i>	++	Europe du Nord, Grande-Bretagne
<i>M. xenopi</i>	++	Europe, Amérique du Nord (surtout Canada)
<i>M. szulgai</i>	+	Ubiquitaire
<i>M. scrofulaceum</i>	+	Ubiquitaire
Croissance rapide Jusqu'à > 20 jours		
<i>M. abscessus</i>	+++	Ubiquitaire
<i>M. fortuitum</i>	+	Ubiquitaire
<i>M. chelonae</i>	+	Ubiquitaire

MNT responsables de ténosynovite

Croissance lente	Croissance rapide
<i>M. marinum</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. avium complex</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. terrae complex</i>	<i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i>

QRM5-Quels sont les principes du traitement des infections à MNT ?

- 1- Traiter tous les patients dépistés porteurs de MNT
- 2- Discuter le rapport bénéfices/risques du traitement médical
- 3- En cas d'abcès, toujours envisager la chirurgie en 1^{re} intention
- 4- Commencer en règle par le traitement médical end discuter la chirurgie en seconde intention
- 5- Solliciter l'avis du CNR mycobactéries
- 6- La classe antibiotique toujours efficace est celle de macrolides

QRM5-Quels sont les principes du traitement des infections à MNT ?

- 1- Traiter tous les patients dépistés porteurs de MNT
- 2- Discuter le rapport bénéfices/risques du traitement médical
- 3- En cas d'abcès, toujours envisager la chirurgie en 1^{re} intention
- 4- Commencer en règle par le traitement médical end discuter la chirurgie en seconde intention
- 5- Solliciter l'avis du CNR mycobactéries
- 6- La classe antibiotique toujours efficace est celle de macrolides

Traitement antibiotique ou non ?

- Tous les patients n'ont pas une maladie évolutive:
- **Étude taiwanaise**
 - 488 patients
 - 62.5% = progression de la maladie
 - Plutôt BAAR +
 - Patients avec forme cavitaire
 - Patients avec forme radiologique extensive
 - Parmi ceux avec critères ATS :51.6% = négativation spontanée:
 - Les plus jeunes
 - Avec un BMI plus élevé
 - BAAR négatif au direct au diagnostic
- **Plutôt patients BAAR+ avec lésion cavitaire et/ou extensive**

Et ne pas oublier la
kinésithérapie!



Hwang Eur Respir J 2017

Principes du traitement des infections MNT (pulmonaires)

Quand traiter ?

- Affection sévère
- Risque de progression
- Comorbidités

Comment traiter ?

Antibiothérapie

Décision individualisée en terme de bénéfices/risques
Si choix de traiter : se référer aux recos HAS

Pourquoi traiter?

- Amélioration clinique et radiologique
- Négativer l'expectoration

Approche non pharmacologique

Suivi rapproché
Clairance mucociliaire
Sevrage tabagique
Hygiène nutritionnelle
Activité physique

QCRM6- Quelle antibiothérapie prescrire?

- 1- La classe antibiotique toujours efficace étant celle de macrolides, on peut débuter d'emblée les macrolides dès l'identification
- 2- Certaines souches ne sont pas sensibles aux macrolides ou susceptibles de développer une résistance
- 3- On attend l'antibiogramme pour débuter le traitement
- 4- Il n'y a pas toujours de corrélation entre l'antibiogramme et l'activité clinique, il faut solliciter l'avis du CNR mycobactéries
- 5- Il faut toujours utiliser une combinaison d' AB

QCRM6- Quelle antibiothérapie prescrire?

- 1- La classe antibiotique toujours efficace étant celle de macrolides, on peut débuter d'emblée les macrolides dès l'identification
- 2- Certaines souches ne sont pas sensibles aux macrolides ou susceptibles de développer une résistance
- 3- On attend l'antibiogramme pour débuter le traitement
- 4- Il n'y a pas toujours de corrélation entre antibiogramme et activité clinique, il faut solliciter l'avis du CNR mycobactéries
- 5- Il faut toujours utiliser une combinaison d' AB

Traitement basé sur l'antibiogramme ?

- Pas pour toutes les molécules
- Selon le type de mycobactérie
- **MAC**
 - Corrélation pour macrolides et aminosides
 - CMI et gènes de résistance (rrl et rrs)
- ***M. kansasii***
 - Corrélation avec rifampicine
- ***M. xenopi* : pas d'antibiogramme**
- ***M. abscessus* :**
 - rechercher résistance inductible aux macrolides (erm 41) et aux aminosides
 - CMI oxazolidinones, clofazimine, imipenem, tigecycline

Le CNR-MyRMA

Laboratoire Coordonnateur

Laboratoire de Bactériologie-Hygiène
HU Pitié-Salpêtrière
47-83 boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13

téléphone : +33 1.42.16.20.70
télécopie : +33 1.42.16.20.72

cnr.myctb.psl@aphp.fr
cnrmyrma@cnrmyrma.fr

Laboratoire associé

Service de Mycobactériologie
RdC de l'**Hôpital Bichat**
46 rue Henri Huchard
75018 Paris

téléphone : +33 1.40.25.71.73

cnr.myctb.bch@aphp.fr
cnrmyrma.bichat@cnrmyrma.fr

RCP mensuelles par visioconférence : Joindre préalablement

- fiche de renseignements pour la RCP
- fiche pour [envoi d'une souche de MNT](#)

Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases

Lange C et al. The Lancet Infectious Diseases, 2022: 22, 7, e178 - e190

Au total

MAC

Macrolides
Rifampicine
Ethambutol
± AMK

M. xenopi

Macrolides / Moxifloxacine
Rifampicine
Ethambutol
± AMK

M. kansasii

Isoniazide/clarithromycine
Rifampicine
Ethambutol

M. abscessus

Phase d'attaque
IV+PO
Phase d'entretien
Antibiogramme

Autres thérapeutiques

- Kinésithérapie +++
- Bilan
- Le futur?
 - Clofazimine
 - Tedizolide
 - Tigécycline
 - Traitements inhalés: ALIS, tigécycline, clofazimine
- Phagothérapie ?

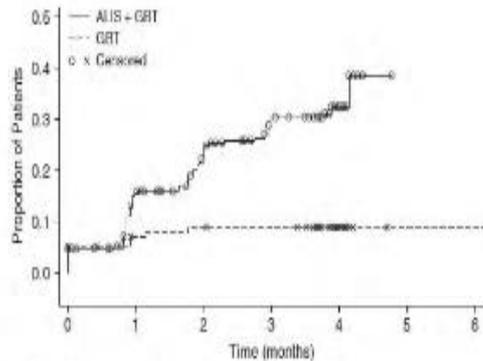
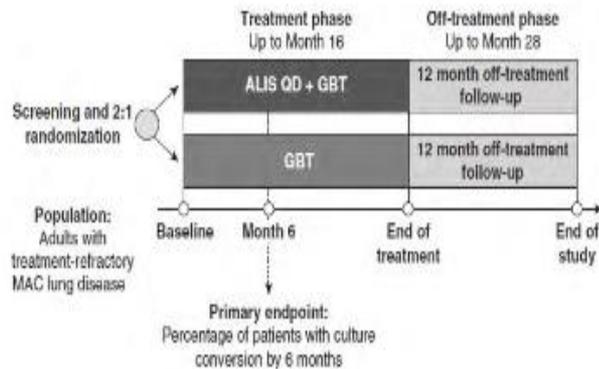
Au moins 12 mois après négativation

Traitements inhalés : ALIS



MAC

Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex (CONVERT)
A Prospective, Open-Label, Randomized Study



Avis HAS favorable depuis 2021 pour amikacine liposomale avec ASMR 4 (mineur)

M. abscessus

Randomized Trial of Liposomal Amikacin for Inhalation in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease

Kenneth N. Olivier¹, David E. Griffith², Gina Eagle³, John P. McGinnis II³, Liza Micioni³, Keith Liu³, Charles L. Daley⁴, Kevin L. Winthrop⁵, Stephen Ruoss⁶, Doreen J. Addrizzo-Harris⁷, Patrick A. Flume⁸, Daniel Dorgan⁹, Matthias Salathe¹⁰, Barbara A. Brown-Elliott², Renu Gupta^{3,11}, and Richard J. Wallace, Jr.²

Positive Effect of Liposomal Amikacin for Inhalation on *Mycobacterium abscessus* in Cystic Fibrosis Patients

Davide Caimmi,^{1,2} Nicolas Martocq,¹ Delphine Trioleyro,¹ Catherine Guinet,¹ Sylvain Godreuil,² Thomas Daniel,¹ and Raphael Chiron¹

M. xenopi

PHRC 2021

EGALEMENT TESTES en traitement inhalé sur *M abscessus*
TIGECYCLINE
CLOFAZIMINE TESTES

Reprise de l'histoire de Mr K

Traitement débuté le
01.02/2021

- Curetage de l'abcès tibial
- Recommandations du CNR
- Changement antirétroviral pour éviter interactions
Truvada/intelence

Quadrithérapie x 1 mois pour réduire inoculum

- CLARITHROMYCINE 500 mgX2/j
- IMIPENEME 1g x2
TOBRAMYCINE 400 mg/j
- LINEZOLIDE 600 mg x2:j

Puis bithérapie 6-12 mois
CLARITHROMYCINE 500 mg x 2/j , LINEZOLIDE 600 mg x 1/j

Evolution à court terme

Durée de traitement non établie pour *M chelonae* : au moins 6 mois et si possible 12 mois

- A 2 mois: cicatrisation de la plaie tibiale, bithérapie LINEZOLIDE CLARITHROMYCINE
- A 5 mois : névrite optique + membres inférieurs sous LINEZOLIDE
 - Réduction linézolide à 600 mg une fois par jour
 - CD4 : 203/mm³, ARN VIH : 190/mm³
- A 6 mois : cicatrice tibiale en voie de se renfermer
 - IRM (17/06/2021) : réaction périostée tibiale
- A 12 mois (01/2022) : arrêt du traitement
 - séquelles osseuses non évolutives et disparition des adénopathies médiastinales : cicatrisation complète de depuis M10, -
- A 18 mois : va bien, CD4 = 379 cop/ml, ARN VIH = 143 cop/ml

Conclusion (1)

- Mycobactériose atypique à *M. chelonae* avec ostéomyélite de l'extrémité supérieure du tibia gauche (porte d'entrée classique par inoculation)
- Facteur favorisant : infection HIV 1 insuffisamment contrôlée

Conclusion (2)

- Augmentation de la prévalence des mycobactéries atypiques dans de nombreux pays dans le monde
- Le diagnostic repose sur la clinique, la radiologie et l'isolement de l'espèce (au moins deux isolats espacés nécessaires si expectoration)
- La décision de traiter n'est pas constante (affection sévère, comorbidités, risque de progression)
- Le traitement est suboptimal et associé à un haut risque de rechute/réinfection
- Une résection chirurgicale en cas d'échec médical peut se discuter en milieu très spécialisé