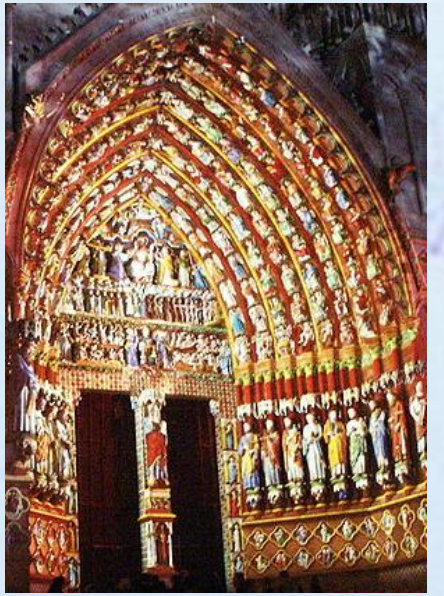
Mycobactéries non tuberculeuses



Pr Claire Andréjak

Pneumologie

CHU Amiens-Picardie

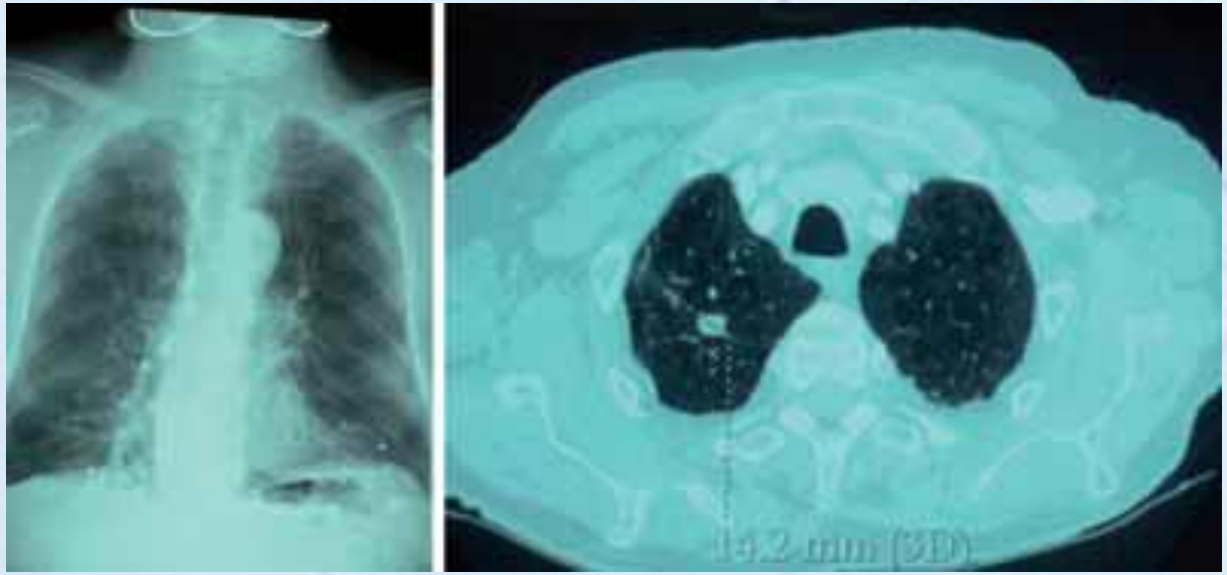
Equipe AGIR UR 4294 Université Picardie Jules Verne

- Mr V. 66 ans adressé en consultation par son médecin traitant pour toux chronique
- Tabagique actif (60 PA)
- Porteur d'une cardiopathie ischémique et d'une probable BPCO
- Antécédent de tuberculose pulmonaire traitée il y a 20 ans
  - Aucune notion des antibiotiques reçus
  - Aucune notion de durée de traitement
- Traitement : Aspirine, traitement bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés
- Bon état général
- Toux sèche apparue il y a un peu plus de 3 mois
- Pas de notion d'hémoptysie
- Dyspnée d'effort depuis plusieurs années
- Examen physique sans particularité

Paraclinique

Bio et Imagerie

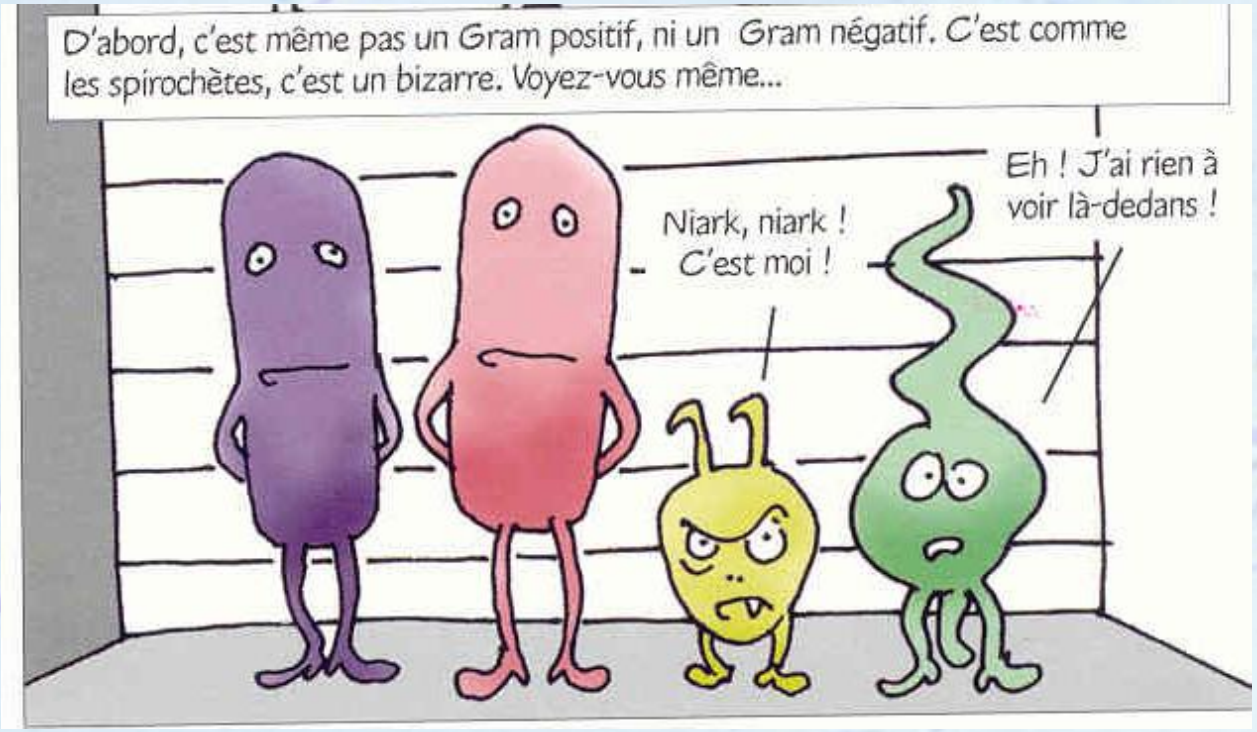
- Syndrome inflammatoire biologique
  - CRP 40 mg/L
  - Leucocytose 10900 GB/mm3
- Radio et TDM thoracique



Fibroscopie bronchique:

- Macroscopiquement normale
- Bactériologie standard négative
- Pas de BAAR au direct
- Cytologie négative

- Appel 6 semaines après ..
  - Culture positive: 15 colonies de *M. avium*
  - Qu’en faire ??



Mais qui est il ?

- Résistance aux désinfectants standards
  - Membrane riche en lipides
  - Imperméable aux composés organiques et inorganiques
- Grande abondance d'ADN de MNT dans les pommeaux de douche
  - ADN des MNT retrouvé en grande quantité dans les biofilms
  - taux 100 fois supérieur à celui retrouvé dans l'eau
- Thermorésistance : à 50° C,
  - 8h25 pour détruire 1000 *L. pneumophila*
  - 50h pour *M. avium*

Falkinham JO III, Appl Environ Microbiol 2001.
Torvinen Appl Environ Microbiol 2001.
Hilborn Appl Microbiol 2006
Norton . Water Res 2004

Pas de contamination interhumaine

- Pas de contamination interhumaine
- Sources= terre et eau
- Pas de nécessité d'isolement du patient
- Un seul cas décrit de potentielle transmission interhumaine, possibles clusters familiaux
- Et pourtant isolé dans les bronches de votre patient…Que faire ?
- Pathogène opportuniste = pathogène non strict de l'homme…
- Isolement ≠Infection
- D'où des critères pour faire le diagnostic d'infection..

Critères d'infection à MNT: 1) radio-cliniques

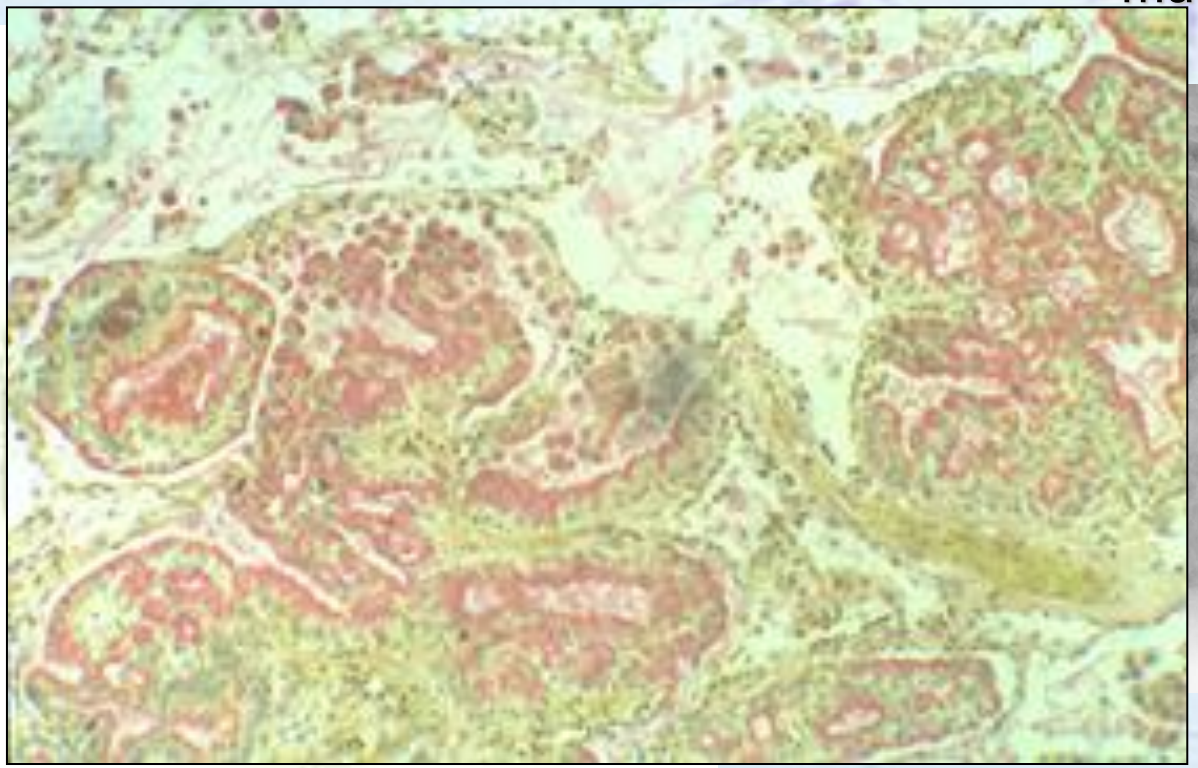
Critères Cliniques

- Sym

Et EXCLUSION des DIAGNOSTICS LES PLUS PROBABLES

Critères radiologiques

ou lésions multiples (DDB, micronodules disséminés)



Critères d'infection à MNT: 2) microbiologiques

- 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
  - **DISTANTS d'AU MOINS 7 à 15 JOURS!**

Daley ERJ 2020

Revenons à notre patient

- Critères cliniques: toux sèche = aspécifique:
  - Peut être liée
    - Au tabagisme actif
    - À une exacerbation de BPCO
    - À une néoplasie active
  - Pas d'altération de l'état général
  - Symptomatologie modérée
- Critères radiologiques = un nodule 14 mm
  - Peut être liée à une infection
  - Mais aussi à une néoplasie
- Critères bactériologiques = Un seul prélèvement positif
  - Direct négatif
  - Quelques colonies à la culture

Que faire ?

- 1- Bilan d’un nodule chez un tabagique actif !
  - = éliminer le diagnostic le plus probable !
  - PET scan
  - RCP
- 2- se donner les moyens du diagnostic
  - Au minimum 3 prélèvements pour affirmer ou infirmer le diagnostic

… suite de notre patient…

RCP

- Pet scan: faible fixation au Pet scan à 2,8
- Décision en RCP de contrôler le scanner à 3 mois
- 3 ECBC à la recherche de mycobactéries
- Contrôle de la fibroscopie en l'absence d'ECBC réalisable à 3 mois

M3

- Patient toujours pauci-symptomatique
- ECBC non réalisables (salive…)
- TDM : nodule mesuré à 15 mm (contre 14 mm) donc discrète progression…
- Discussion mouvementée
  - Chir ?
  - Antibiothérapie ?
  - Surveillance ?

Scénario 1 : Les « prochirurgie » gagnent…

Patient opéré

- Monde idéal….
  - une partie en bactério
  - une partie en anapath
- Extemporanée négative
- Résection atypique
- Anapath = granulome avec nécrose caséeuse
- Ziehl positive puis culture positive à *M. avium*
- Diagnostic *d'infection à M. avium*

Que faire ?

- Diagnostic prouvée d'infection à MAC
- Mais disparition de la cible….
- Donc pas d'antibiothérapie !
- Surveillance !

BPCO: facteur de risque d'infection à MNT ?

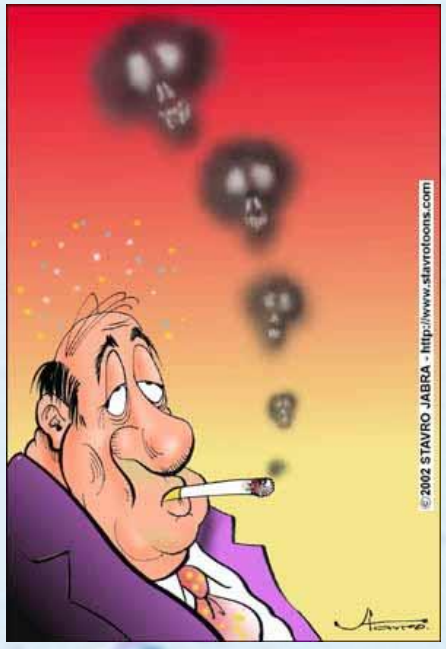
Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis

Claire Andréjak,[1,2,3,4] Rikke Nielsen,[1] Vibeke Ø Thomsen,[5] Pierre Duhaut,[3,6] Henrik Toft Sørensen,[1] Reimar Wernich Thomsen[1]

Thorax 2013

- Étude cas- contrôle
- 332 cas d'infections à MNT, 3320 témoins
- 167 cas (50.3%) et 205 témoins (6.2%) avec une maladie respiratoire chronique
  - BPCO : 140 cas (42.2%) vs 4.8% témoins
  - Asthme: 50 cas (15.1%) vs 2.1% témoins
  - Séquelles de tuberculose 55 cas (16.6%) vs 0.2% des témoins

COPD	
Absent	1.0 (ref.)
Present	15.7 (11.4 to 21.5)



BPCO : un risque sous estimé ?

Evidence of mycobacterial disease in COPD patients with lung volume reduction surgery; the importance of histological assessment of specimens: a cohort study

Char et al. BMC Pulmonary Medicine 2014, 14:124

- 142 patients pour réduction de volume (emphysème)
- 10% lésions histologiques de granulome avec nécrose caséeuse
  - 80% avec Ziehl positif
  - 50% avec identification de MNT (majoritairement *M. xenopi*)
- Donc 10% de Patients AVEC une atteinte parenchymateuse à MNT non suspectée cliniquement…

Plus grave, plus exacerbateurs !

	No Mycobacterium	Mycobacterium	P value 95% CI
No. of patients	112	14	
Male: Female ratio	89:23	9:5	0.303
Age, years	57.5 ± 10.39	63.0 ± 6.02	0.054
			(95% CI: −0.096-11.15)
BMI	23.9 ± 4.04	22.1 ± 4.36	0.110
			(95% CI: −4.15-0.42)
Exacerbations/Year	2.2 ± 2.40	5.3 ± 2.69	**<0.001**
			(Mann–Whitney Test, 95% CI not possible)
FEV_1, % predicted	37.7 ± 17.17	25.0 ± 6.58	**<0.001**
			(95% CI: −17.55 -7.84)
FVC, % predicted	81.7 ± 21.44	74.1 ± 15.00	0.207
			(95% CI: −19.23-4.20)
TLCO, % predicted	42.6 ± 17.88	30.7 ± 9.11	**<0.001**
			(95% CI: −18.05– 5.85)
RV, % predicted	218.1 ± 59.20	215.6 ± 63.17	0.881
			(95% CI: −36.11-31.02)
TLC, % predicted	127.8 ± 21.49	130.0 ± 23.10	0.722
			(95% CI: −9.99- 14.39)

Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis

Claire Andréjak,[1,2,3,4] Rikke Nielsen,[1] Vibeke Ø Thomsen,[5] Pierre Duhaut,[3,6] Henrik Toft Sørensen,[1] Reimar Wernich Thomsen[1]

Thorax 2013

- 112 cas et 1120 témoins
- 64 cas (57.1%) avec maladies respiratoires chroniques vs. 84 chez les témoins (7.5%)
  - BPCO 48.2% des cas vs. 6% des témoins
  - 70% des patients BPCO avaient des CSI….

BPCO
OR= 13.

Déjà eu des CSI
OR= 19.6

Jamais de CSI
OR= 7.6

Utilisation actuelle de CSI
OR= 29.1

Moins 799 µg/j
OR= 21.9

Plus de 800 µg/j
OR= 47.5

Budesonide
OR= 19.8

Fluticasone
OR= 40.8

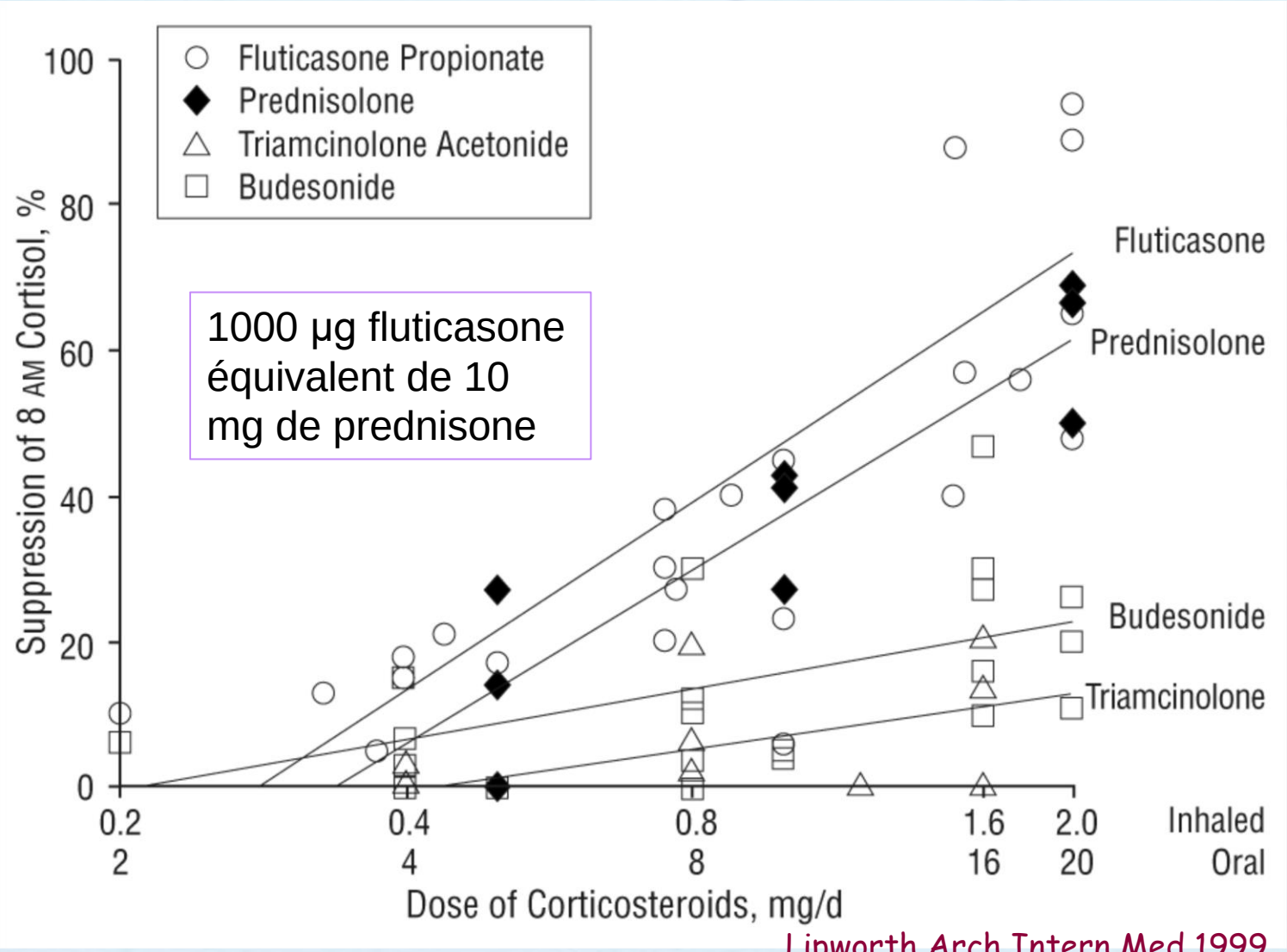
Risque Dose dépendant

Risque Molécule dépendant

Risque dépendant de la molécule

- Risque plus important pour la fluticasone:
  - OR budésonide= 19.8
  - OR fluticasone= 40.8
- Clairance des CSI variable d'une molécule à l'autre
  - Demi-vie budésonide = 4.6h
  - Demi-vie fluticasone = 7.7h
  - Demi-vie budésonide 60% plus courte que celle de la fluticasone

Esmailpour N, Eur J Pharm Sci 1998



Lipworth Arch Intern Med 1999

Scénario 2: Les pro-antibiotiques gagnent…

- Nausées, vomissements
- Il décide d'arrêter après quelques jours …
- Principaux risques:
  - Effets secondaires: semblent plus fréquents (ou traitement moins bien toléré) quand le patient a peu de symptômes
  - Arrêt spontané par le patient de tous les traitements ou de certains antibiotiques : risque de sélection de MAC résistant aux macrolides
  - Pas de prise en compte des diagnostiques alternatifs: laisser évoluer un cancer bronchique…

TRAITEMENT = LONG, TOXIQUE…

TRAITEMENT
Au moins 3 Antibiotiques
Pour au moins 12 mois après négativation des cultures

Efficace…?

Adverse reactions associated with long-term drug administration in *Mycobacterium avium* complex lung

Y. Kamii, H. Nagai, M. Kawashima, M. Matsuki, S. Nagoshi, A. Sato, S. Kohno, M. Ol
Centre for Pulmonary Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, Tokyo, Ja

Mauvaise tolérance

Table 2 Results of adverse reactions

	Hepatotoxicity *n* (%)	Leucocytopaenia *n* (%)	Thrombocytopaenia *n* (%)	Cutaneous reactions *n* (%)	Ocular toxicity *n* (%)	Increased serum creatinine levels *n* (%)
Prevalence	71 (19.5)	73 (20.0)	104 (28.6)	34 (9.3)	26 (7.7)	45 (12.4)
Time to onset, days, median (range)	55 (1–1616)	41 (3–839)	61.5 (1–1590)	30 (6–279)	278 (12–1103)	430.5 (11–3585)
Duration, days, median (range)	58 (1–997)	261 (1–2711)	431 (1–4121)	NA	NA	NA
Patients who developed the adverse reaction in the first year	65 (91.5)	71 (97.3)	91 (87.5)			13.4)
Grade 1/2/3/4	57/13/1/0	34/37/2/0	103/0/1/0			/0/0
Patients who continued the regimen	69 (97.2)	72 (98.6)	103 (99.0)			100)
Patients who discontinued the regimen	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.0)	4 (11.8)	25 (96.2)	0

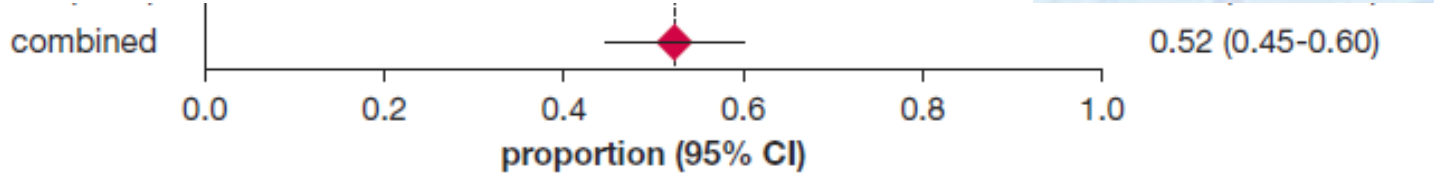
CHEST

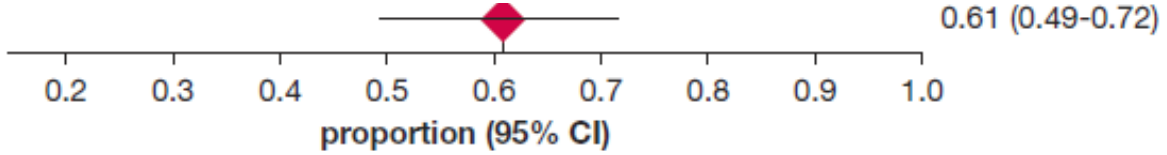
Microbiologic Outcome of Interventions Against *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease

A Systematic Review

CrossMark

Roland Diel, MD, MPH; Albert Nienhaus, MD, PhD; Felix C. Ringshausen, MD, PhD; Elvira Richter, PhD; Tobias Welte, MD, PhD; Klaus F. Rabe, MD, PhD; and Robert Loddenkemper, MD, PhD





Traitement de MAC =
Beaucoup d'échec…
Pire pour *M. abscessus* !!

Taux de succès entre 52% et 61%

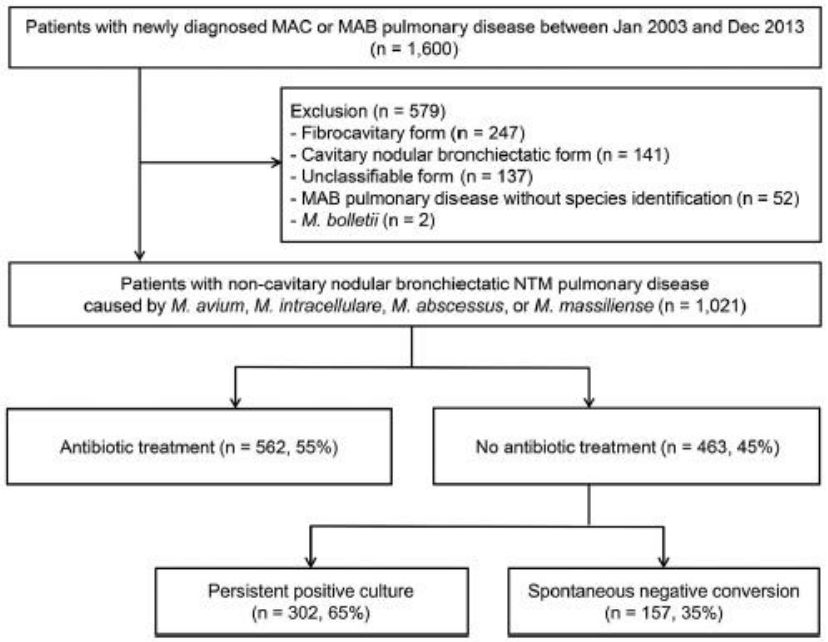
Diel R, *et al*. *Chest* 2018;153:888–921.

Scénario 3 : les « pro-surveillance » gagnent…

Pourquoi proposer une surveillance ?

Long-term natural history of non-cavitary nodular bronchiectatic nontuberculous mycobacterial pulmonary disease

Seong Mi Moon[a,1], Byung Woo Jhun[a,1], Sun-Young Baek[b], Seonwoo Kim[b], Kyeongman Jeon[a], Ryoung-Eun Ko[a], Sun Hye Shin[a], Hyun Lee[a], O Jung Kwon[a], Hee Jae Huh[c], Chang-Seok Ki[c], Nam Yong Lee[c], Myung Jin Chung[d], Kyung Soo Lee[d], Sung Jae Shin[e,f,g], Charles L. Daley[h,i], Won-Jung Koh[a,*]



35% de négativation spontanée

Natural history of *Mycobacterium avium* complex lung disease in untreated patients with stable course

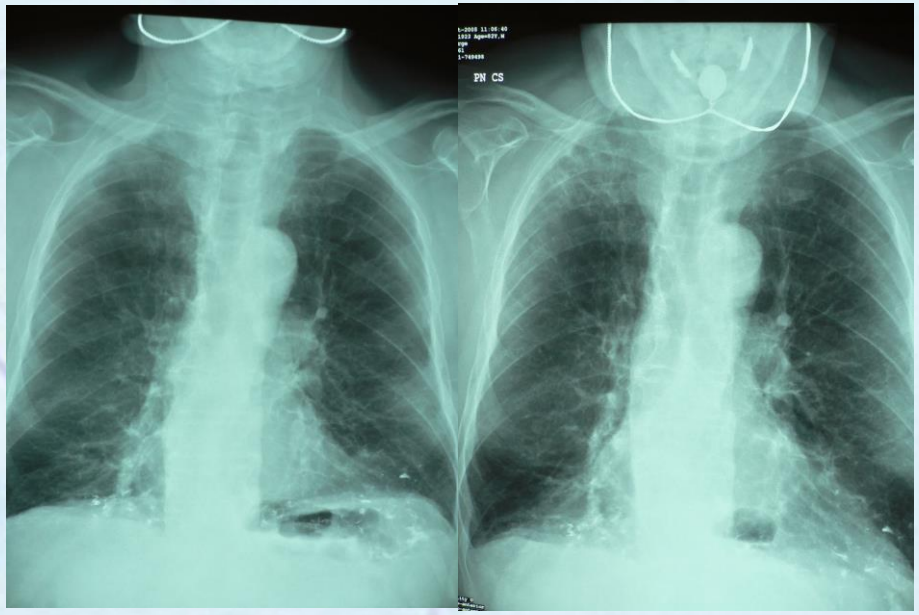
Ji An Hwang[1,3], Sunyoung Kim[2,3], Kyung-Wook Jo[1] and Tae Sun Shim[1]

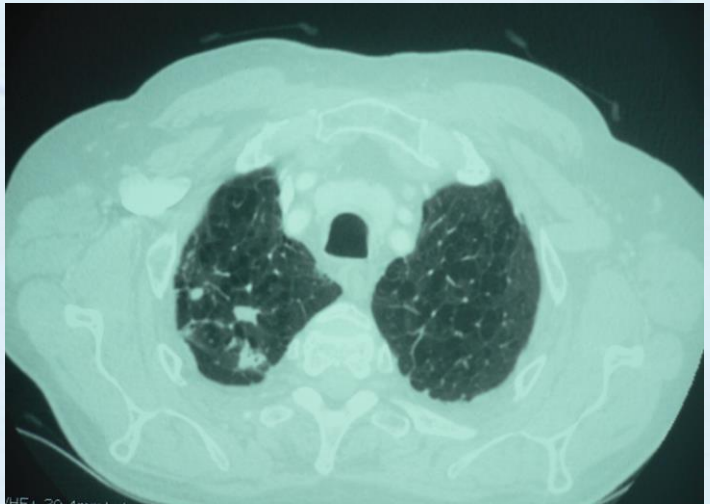
51.6% de négativation spontanée

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age years	0.969 (0.945–0.994)	0.015	0.973 (0.948–0.999)	0.043
Male	1.087 (0.612–1.929)	0.776	0.885 (0.484–1.621)	0.693
BMI kg·m^{-2}	1.108 (1.018–1.205)	0.017	1.101 (1.007–1.205)	0.035
Nonsmoker	0.961 (0.542–1.704)	0.892		
Presence of comorbidity#	1.309 (0.730–2.345)	0.366		
Positive sputum AFB smear	0.536 (0.259–1.110)	0.093	0.377 (0.156–0.912)	0.030
Causative organism		0.817		
Mycobacterium avium	1			
Mycobacterium intracellulare	0.932 (0.514–1.691)			
Radiological type: nodular bronchiectatic	1.246 (0.634–2.450)	0.524		
Involved lobes	1.012 (0.770–1.329)	0.934		
FVC % pred <80%	1.165 (0.655–2.072)	0.604		
Transient anti-TB medication (≥1 month)¶	2.091 (0.974–4.490)	0.059	3.769 (1.505–9.435)	0.005

Scénario 3 : les « pro-surveillance » gagnent…

- Réévaluation à 6 mois
- Cliniquement = majoration toux et des expectorations
- Petit fébricule
- Amaigrissement
- TDM thoracique
- ECBC
- Fibroscopie





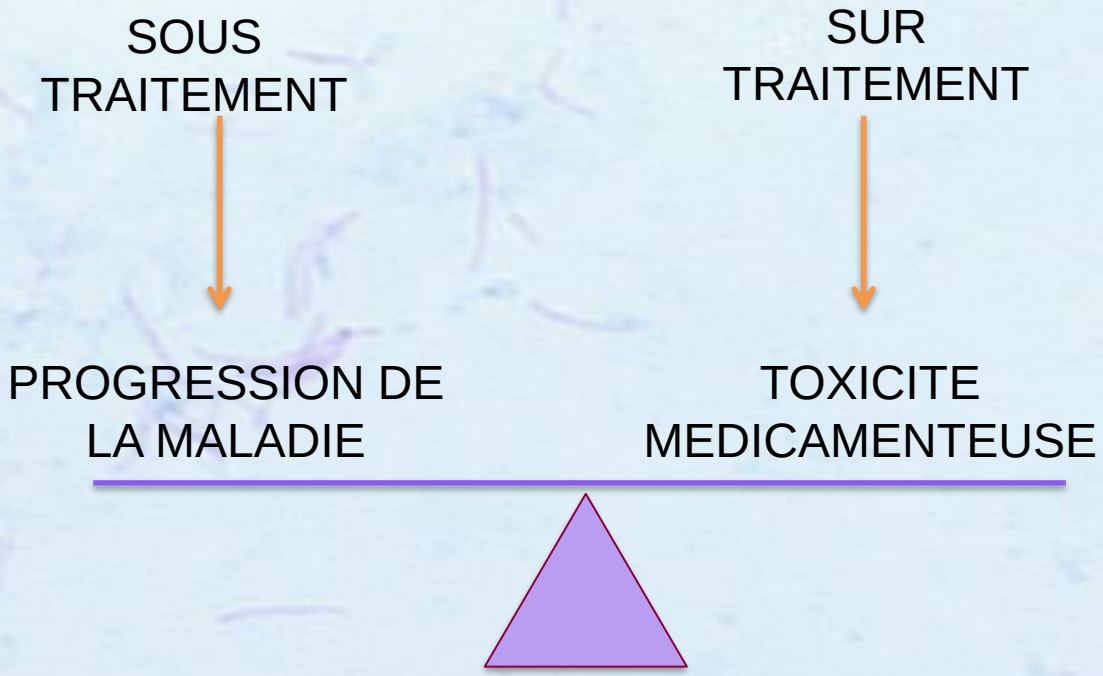
Bactériologie

- ECBC 2 sur 3 avec BAAR au direct
- Fibroscopie
  - LBA: BAAR +
  - Recherche germes banals négatifs
- Que faire?

- Amplification génique sur un prélèvement BAAR+
  - Si positif : tuberculose pulmonaire
  - Si négatif : argument fort pour une infection à MNT
- Culture:
  - Critères biochimiques, de croissance
  - Biologie moléculaire
  - Pour confirmer le diagnostic

PCR *M. tuberculosis* négatif

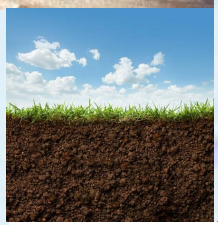
- Donc diagnostic d'infection à *M. avium* !
- Que faire ? Traitement ?
- 1 prélèvement positif ≠ infection
- Infection ≠ traitement

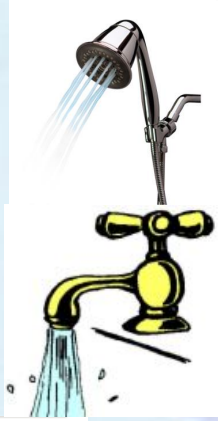


Sous traitement:

- Après 3 mois de traitement: toujours prélèvements positifs mais amélioration clinique:
  - Maladie réfractaire?
    - Non! Trop tôt pour conclure
    - Pas de modification des antibiotiques
- A 6 mois: amélioration clinique et radiologique, direct négatif mais culture positive …
  - Maladie réfractaire?
    - Oui, Persistance culture positive
    - Non, amélioration clinique et radiologique et négativation du direct
  - Deux possibilités :
    - Ajouter amikacine liposomale nébulisée
    - Poursuivre à l'identique et réévaluer à 9 mois pour confirmer soit la bonne évolution soit le caractère réfractaire!

Vous poursuivez à l'identique…





- 9 mois: négativation des cultures
- Poursuite pour 12 mois supplémentaires
- **Persistance du facteur de risque et de l'exposition !!**
  - Pas de nouveau symptômes, patient en bon état général
  - Pas de nouvelle lésion radiologique et même amélioration radiologique
  - ECBC : culture positive à MAC
- Rechute? Nouvelle infection ?
- Que faire ?

Outcomes of *Mycobacterium avium* complex lung disease based on clinical phenotype

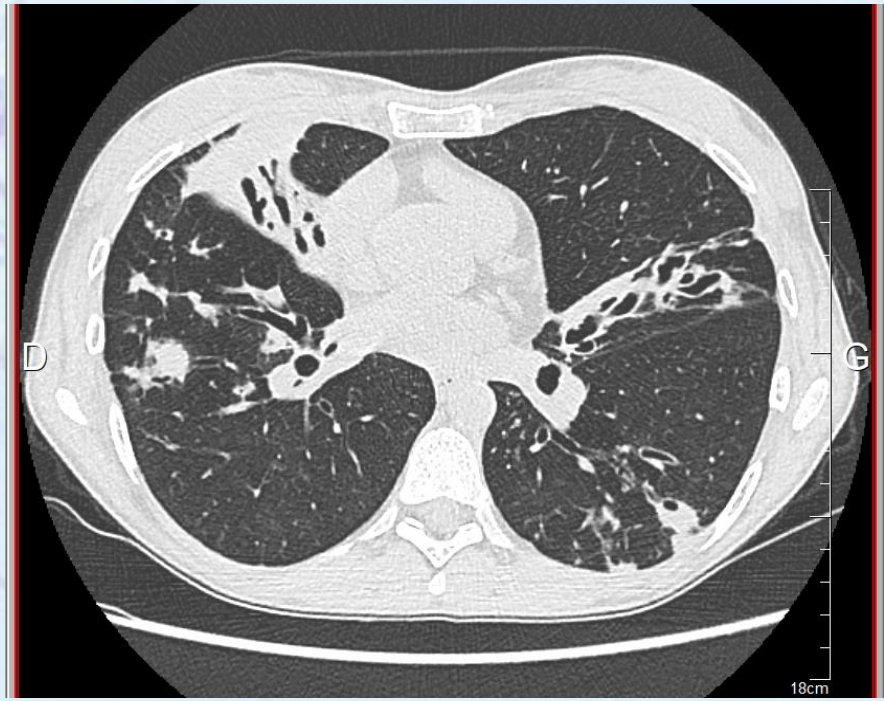
- 481 patients MAC avec ≥12 mois de traitement

	Total	Reinfection[¶]	Relapse[¶]	p-value
Subjects	27 (100)	20 (74)	7 (26)	
Type of disease				0.091
NB	22 (81)	18 (82)	4 (18)	
Noncavitary NB	17	14	3	
Cavitary NB	5	4	1	
Fibrocavitary form	5 (19)	2 (40)	3 (60)	
Aetiology				0.091
M. avium	12 (44)	11 (92)	1 (8)	
M. intracellulare	15 (56)	9 (60)	6 (40)	
Time interval between treatment completion and recurrence months	10.6 (5.5–18.3)	13.0 (6.0–23.7)	6.0 (4.8–8.5)	0.040

Koh WJ, *et al*. *Eur Respir J* 2017;50:1602503.

Mme G, vous est adressée en consultation pour « mycobactérie »

- Elle a 75 ans, vous explique qu'elle tousse et qu'elle crache régulièrement depuis des années. Depuis quelques mois, elle enchaine les bronchites… Son médecin traitant l'a mis 4 fois sous antibiotiques mais elle en a marre. C'est dans ce cadre que vous la voyez.
- Elle n'a aucun antécédent particulier, hormis ses bronchites.
- Elle a un pectus excavatum, une cyphoscoliose
- Elle est sous une association corticoide inhalée et béta2mimétique prescrit depuis 1 an par son MT



Elle ne sait pas cracher… vous lui faites la fibroscopie.

- On retrouve du *Pseudomonas aeruginosa* à 10^7, quelques colonies d'*Aspergillus fumigatus* (direct négatif), un *Mycobacterium abscessus* (direct négatif)

- Critères d'infection:
  - Critères microbio,= OUI
  - Symptômes cliniques: OUI
  - Symptômes radiologiques : OUI
  - EXCLUSION des autres diagnostics plus probables: NON

- Décision
  - traitement *Pseudomonas aeruginosa*
  - kinésithérapie
  - Bilan aspergillaire

DDB= facteur de risque d'infection à MNT….

- Altération anatomique des bronches avec mauvaise clairance = primum novens de l'infection chronique à MNT

- Et/ou rôle direct des MNT pour le développement de DDB

- Lobe moyen et lingula =
  - Bronches longues et étroites, descendantes en position debout
  - Territoire en pente
  - = Drainage plus difficile

- Déformations thoraciques = Drainage plus difficile
  - Drainage difficile= Stagnation des sécrétions dans ces territoires
  - Développement DDB
  - Colonisation des MNT

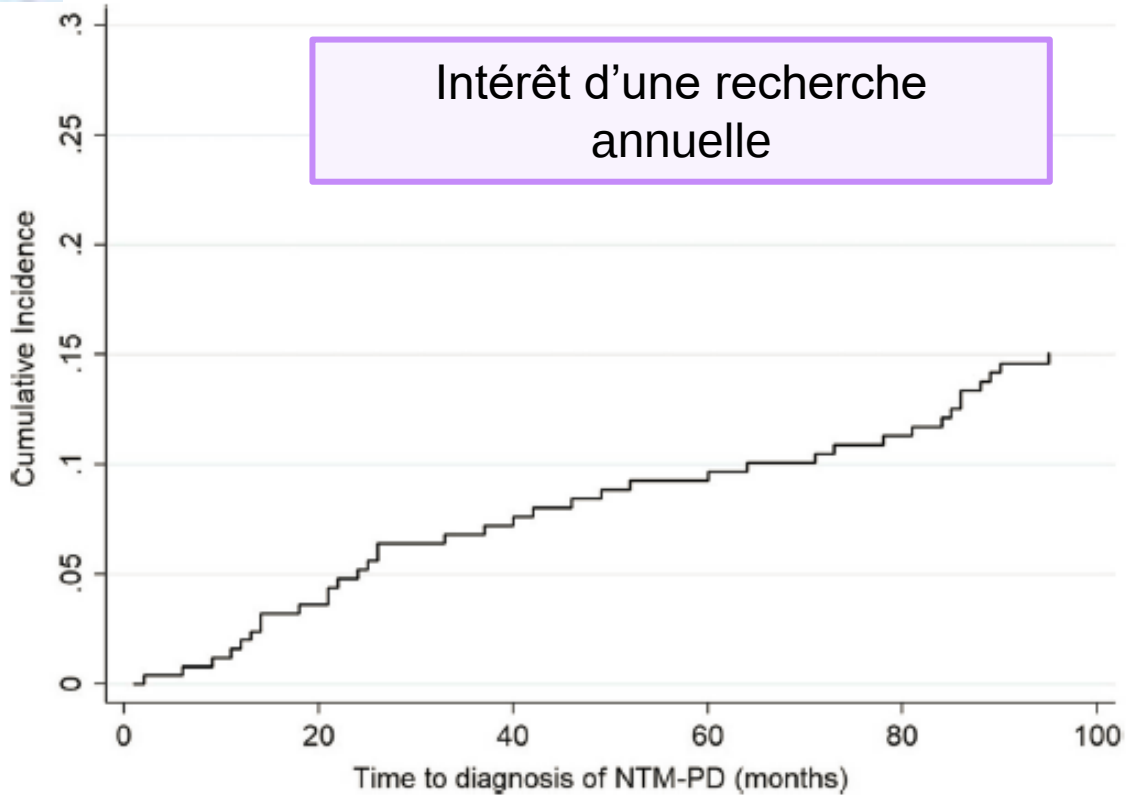
New-onset nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in bronchiectasis: tracking the clinical and radiographic changes

BMC Pulmonary Medicine

Nakwon Kwak[1], Jong Hyuk Lee[2], Hyung-Jun Kim[1], Sung A. Kim[1] and Jae-Joon Yim[1*]

- 221 patients dans une cohorte de patients DDB sans MNT
- Suivi 8 ans
- 14% : MNT retrouvé dans le suivi

Intérêt d'une recherche annuelle



	Patients with subsequent NTM-PD (*n* = 31)	Patients without subsequent NTM-PD (*n* = 190)	*P* value
Age, years, median [IQR]	62 (50–65)	61 (54–68)	0.098
Female, n (%)	19 (61.3)	67 (64.7)	0.692
Body mass index, kg/m^2 median [IQR]	21.4 (19.4–23.7)	22.0 (19.8–24.2)	0.419
Former or current smoker, n (%)	10 (32.3)	36 (19.0)	0.099
Previous history of tuberculosis, n (%)	12 (38.7)	68 (35.8)	0.841
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	2 (6.5)	20 (10.5)	0.747
Asthma, n (%)	2 (6.5)	2 (1.1)	0.095
Respiratory symptom, n (%)			
Cough	[illegible]	[illegible]	[illegible]
In			
Exacerbation during the last 1 year			0.001
0	22 (71.0)	128 (67.4)	
1–2	2 (6.4)	52 (27.4)	
3 or more	7 (22.6)	10 (5.2)	
Hospital admission during the last 2 years, n (%)	9 (29.0)	19 (10.0)	0.007
Pseudomonas colonization, n (%)	0	4 (2.1)	> 0.999
Colonization with other organisms, n (%)	2 (6.5)	17 (9.0)	0.646
≥3 lobes involved, n (%)	17 (54.8)	104 (54.7)	> 0.999
Presence of cavity, n (%)	2 (6.5)	19 (10.0)	0.746
Bronchiectasis severity score, median [IQR]	4 [3–5]	4 [2, 7]	0.963

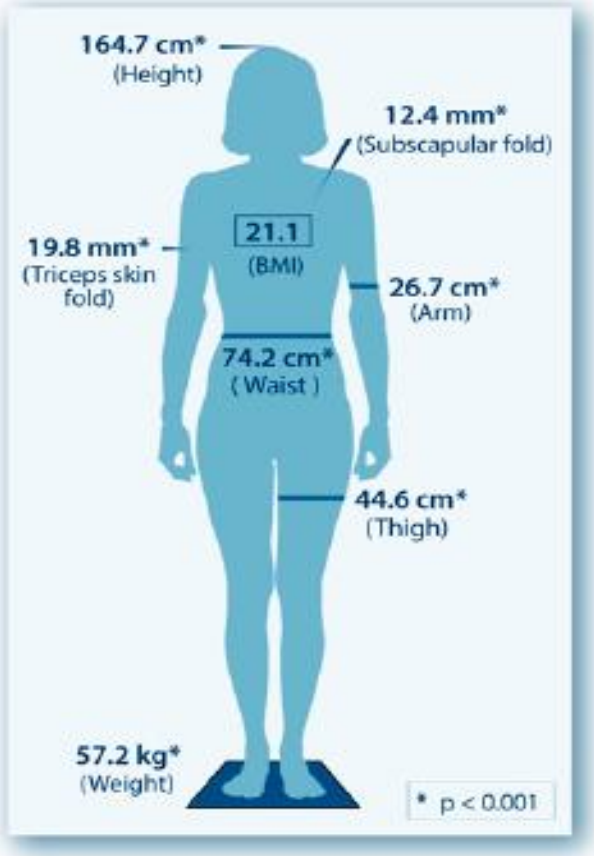
NTM-PD nontuberculous mycobacterial pulmonary disease, *IQR* inter-quartile range

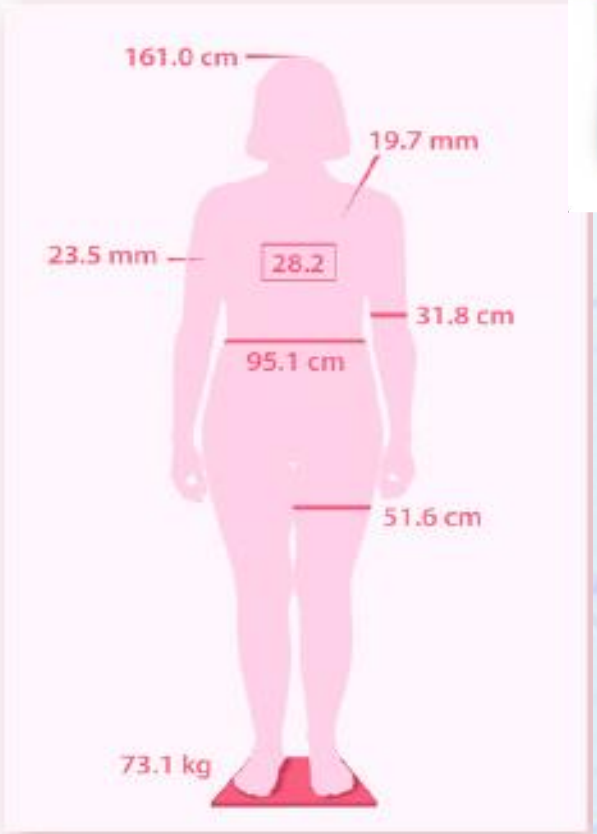
Exacerbations fréquentes= éliminer infection à MNT, surtout avant prescription CSI ou macrolides!

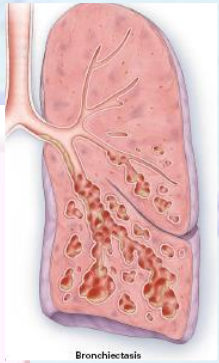
Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease

Prospective Study of a Distinct Preexisting Syndrome

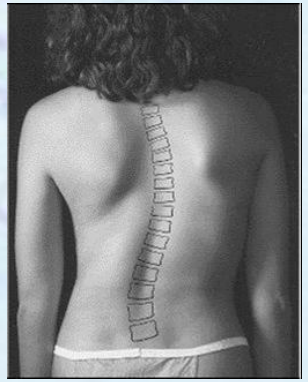
Am J Respir Crit Care Med Vol 178. pp 1066–1074, 2008

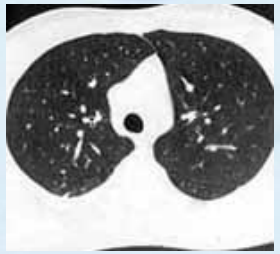






Scoliose/ déformations thoraciques/ pathologies valvulaires





Traitement antibiotique ?

Kiné- drainage!

- Balance bénéfice-risque
- Possible négativation spontanée
- Persistance de l'exposition
- Persistance du facteur de risque
- Mauvaise tolérance du traitement

Quelle exposition ?

Eau

Terre

ADN de MNT avec concentration 100 fois supérieure dans le pommeau de douche que dans l'eau…

Poussière

Reducing Human Exposure to *Mycobacterium avium*

Joseph O. Falkinham III[1]

[1]Department of Biological Sciences, Virginia Tech, Blacksburg, Virginia

- MNT ubiquitaire
- Donc poursuite de la douche
- Mais réglage chauffe-eau, au dessus de 60° C 65° C
  - Risque maximal avec le 1er aérosol
  - Remplacement pommeau de douche
  - Nettoyage du pommeau de douche (lave-vaisselle ?)

Table 3. Measures to reduce *Mycobacterium avium* exposure in households

Drain and refill the hot water heater every 2 wk.
Raise hot water heater temperatures (≥ 130°F).
Remove and clean showerheads (full-strength household bleach for 30 min).
Replace showerhead with one that produces streams (holes > 1 mm diameter) and not a fine mist.
Reduce aerosol exposures in bathrooms (fan and window).
Install shower and tap filters that remove bacteria (≥ 0.45 µm pore size).
Replace granular activated carbon filters every 2 wk.
Get rid of any and all humidifiers.
Turn off the humidifier in the HVAC system.
Boiling for 10 min will kill mycobacteria.
Avoid dusts from potting soils (wet potting soil).

Nutritional status in female patients with nontuberculous mycobacterial lung disease and its association with disease severity

Yumi Takayama[1,5], Takamasa Kitajima[2], Noritsugu Honda[3], Naoki Sakane[4], Yukina Yumen[5], Motonari Fukui[2] and Narumi Nagai[5*]

BMC Pulmonary Medicine

	NTM-LD ($n=81$)	Control ($n=75$)	p Value [a]
Age (years)	70.8±8.6	71.1±2.9	0.794
Anthropometric data			
Height (cm)	153.7±6.9	152.9±5.1	0.436
Body weight (kg)	46.8±7.2	53.3±7.8	<0.001
Body mass index (kg/m^2)	19.8±2.5	22.8±2.9	<0.001
Fat mass (kg)	12.8±4.8	16.5±5.4	<0.001
Percentage of body fat (%)	26.7±7.1	30.4±6.1	0.001
Skeletal muscle mass (kg)	17.8±2.5	19.6±2.1	<0.001
Nutritional data			
Energy (kcal/day)	1673±340	1926±375	<0.001
Protein (g/day)	64.2±18.0	79.4±18.9	<0.001
Fat (g/day)	51.2±17.4	59.9±17.3	0.002
Carbohydrate (g/day)	229.9±55.7	260.0±60.3	0.002

Variables	All	Disease severity		p Value[a]
		Mild	Severe	
	($n=81$)	($n=40$)	($n=41$)	
Blood biochemistry				
Albumin (g/dL)	4.4±0.3	4.4±0.3	4.3±0.3	0.029
Transthyretin (mg/dL)[b]	20.0±4.5	21.5±3.5	18.4±4.9	0.002
Transferrin (mg/dL)	224±37	230±34	218±40	0.157
Retinol-binding protein (mg/dL)[b]	2.5±0.6	2.7±0.5	2.3±0.6	0.011
Total cholesterol (mg/dL)	225±36	226±33	225±38	0.886
Hemoglobin (g/dL)	13.1±1.1	13.5±1.0	12.7±1.0	0.001
Lymphocyte count (× 10^2/μL)	13.4±4.0	13.8±3.4	13.1±4.5	0.415

Variable s	Univariate			Multivariate		
				Model 1		
	OR	95% CI	p Value	OR	95% CI	p Value
Age (years)	1.055	0.998–1.114	0.057	–	–	–
Body mass index (kg/m^2)	0.844	0.702–1.016	0.073	0.848	0.702–1.024	0.086
Energy intake (kcal/day)	1.000	0.999–1.001	0.961	1.000	0.999–1.001	0.851
Albumin (g/dL)	0.154	0.027–0.868	0.034	0.209	0.035–1.265	0.088
Transthyretin (mg/dL)	0.843	0.754–0.943	0.003	0.858	0.765–0.962	0.008
Retinol-binding protein (mg/dL)	0.364	0.150–0.880	0.025	0.368	0.152–0.893	0.027
Hemoglobin (g/dL)	0.413	0.244–0.700	0.001	0.426	0.249–0.726	0.002

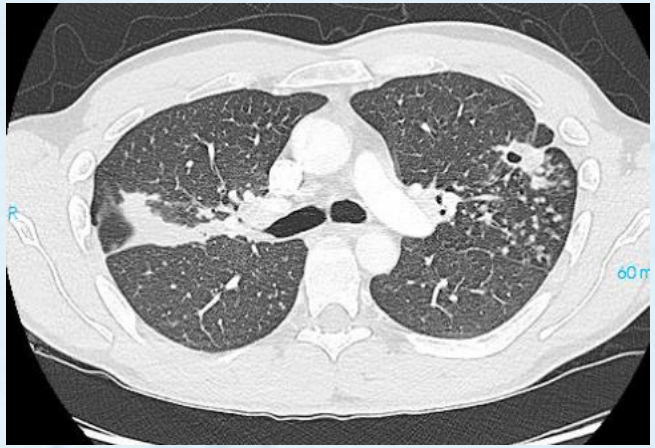
Attention à la dénutrition !

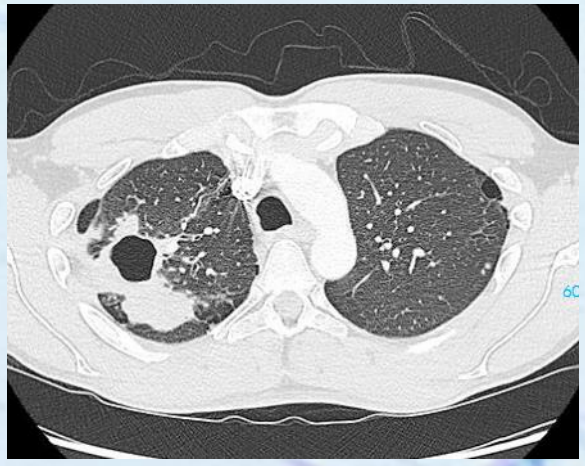
Traitement ou Prévention ?

- Prise en charge nutritionnelle = curatif ET préventif
- Limitation exposition aux mycobactéries …
- ET attention aux traitements des patients !!!

Pour finir, un dernier patient…

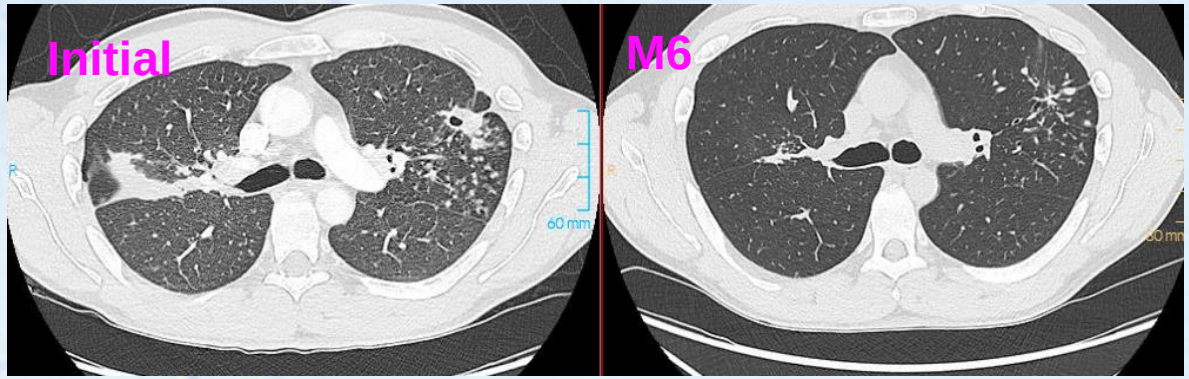
- Mr F, 34 ans, se présente aux urgences pour douleur thoracique, altération de l'état général, toux depuis 4 mois.
- Pas de fièvre
- Aucun antécédent
- Scanner thoracique
- ECBC et fibro
  - BAAR positif
  - Genexpert négatif

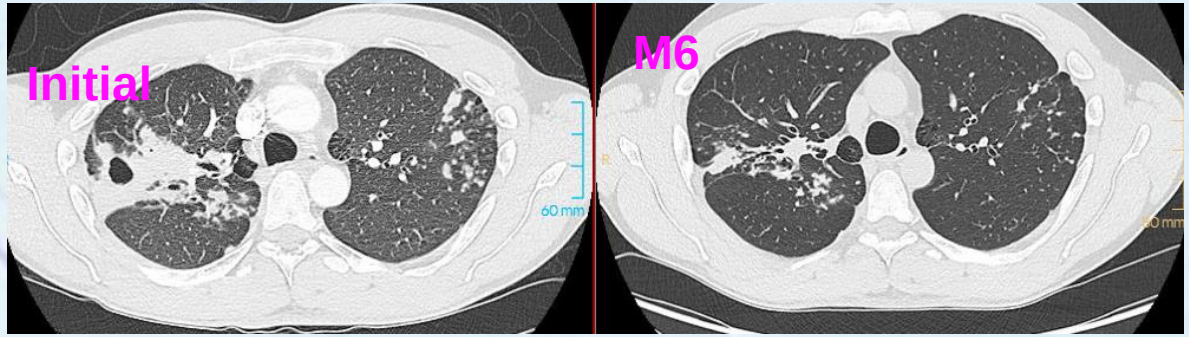


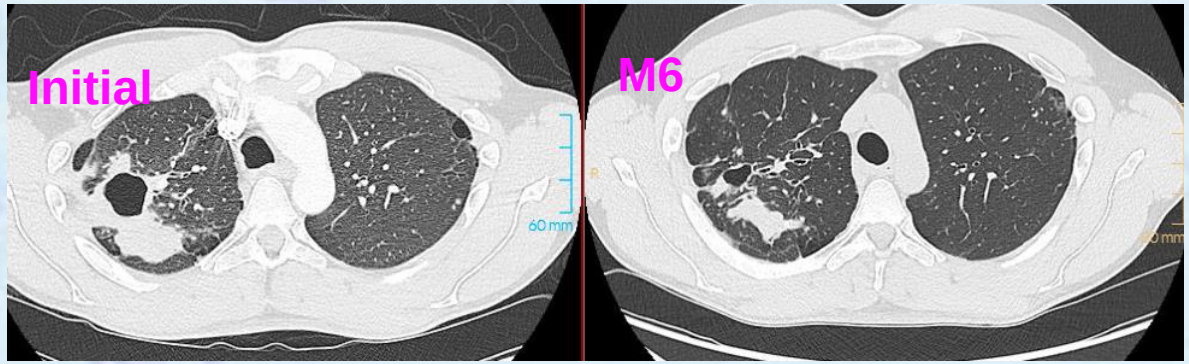


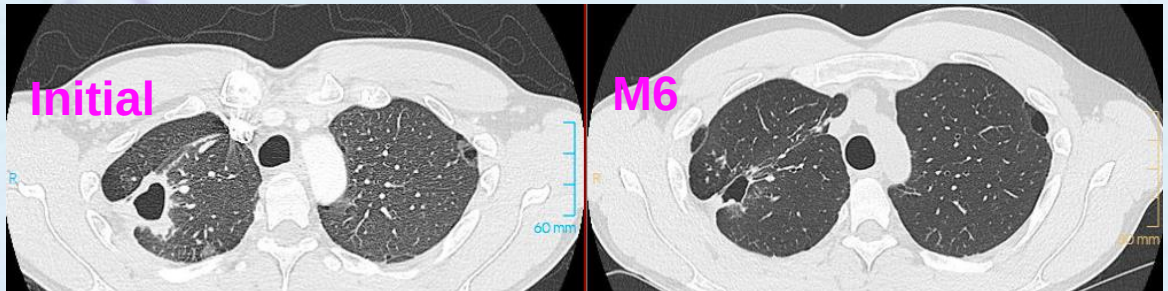
Prise en charge

- Pas de traitement anti-tuberculeux
- Attente culture : *M. xenopi*
- Traitement car:
  - Clinique et Radiologie compatible
  - Pas d'autre diagnostic
  - BAAR +
- Terrain ?









Si aucun terrain respiratoire

- Déficits immunitaires primitifs
  - Extrêmement rare
  - Souvent diagnostiqué dans l'enfance
  - Désordre monogénique conférant une susceptibilité aux infections disséminées à MNT regroupées sous: « Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease » MSMD
  - Déficit autosomique dominant de GATA2
  - Immunodépression par diminution du nombre et de la fonction des lymphocytes T
    - Severe combined immune deficiency SCID
    - Déficit de la phagocytose

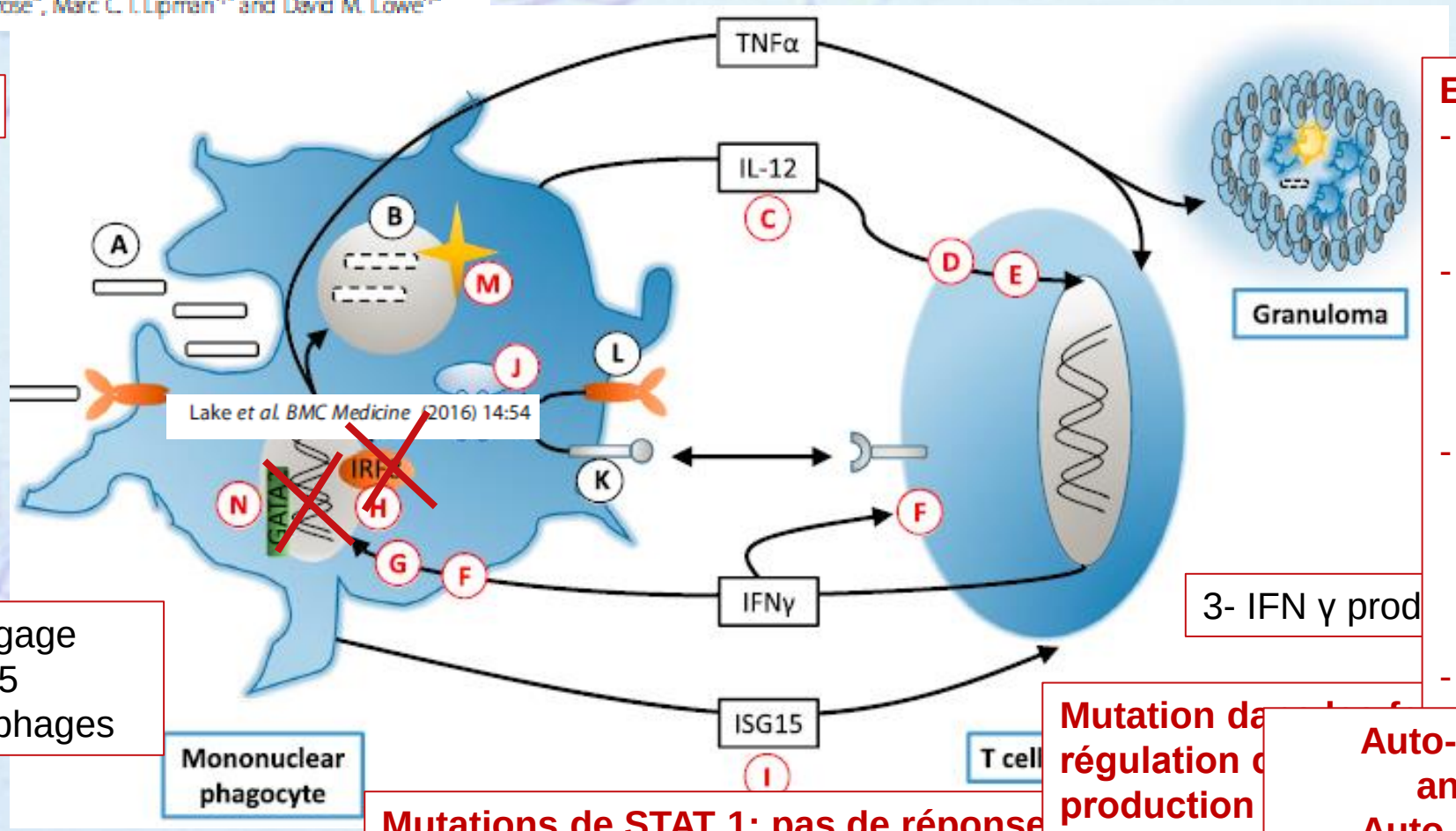
Axe IFN γ-IL12

2- relargage IL12

5- formation de granulome

M. Alexandra Lake[1,2], Lyn R. Ambrose[3], Marc C. I. Lipman[1,4] and David M. Lowe[1,2*]

1- phagocytose MNT



ET:
- **mutations dans gène stimulant l'interferon**
- **Mutations dans RAR-related Orphan receptor C (RORC)**
- **Déficience en NFkB (nuclear factor kB essential modulator)**
- **…**

3- IFN γ prod

4- Production et relargage d'IL12, TNFα et ISG15
Activation des macrophages

Mutation da régulation production

Auto-Anticorps anti IFN γ
Auto-Anticorps anti IL12

Mutations de STAT 1: pas de réponse à l'IFN = risque d'infection à mycobactéries et virales

Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA

KL Winthrop,[1,3] R Baxter,[2] L Liu,[2] CD Varley,[1] JR Curtis,[4] JW Baddley,[4] B McFarland,[1] D Austin,[1,3] L Radcliffe,[3] EB Suhler,[1,3] D Choi,[1] JT Rosenbaum,[1] LJ Herrinton[2]

Ann Rheum Dis 2013;**72**:37–42.

- Incidence de BK infections à MNT parmi une cohorte d' Anti-TNF
- Parmi eux 60% de polyarthrite rhumatoide
- Comparaison avec incidence de BK et MNT dans
  - Population générale population de Caroline du Nord (3 millions personnes)
  - Patients avec PR sans antiTNF
  - Patients avec PR avec antiTNF

	Crude incidence rate (95% CI)* tuberculosis	NTM
[1]All Anti-TNF users	49 (18-79)	74 (37-111)
[a]Etanercept users	17 (0-41)	35 (1-69)
[b]Infliximab users	83 (10-156)	116 (30-203)
[c]Adalimumab users	91 (19-267)	122 (3-241)
[d]Monoclonal users	123 (43-222)	168 (84-301)
[2]Anti-TNF users, >50 years old	64 (26-132)	118 (63-202)

	Crude incidence rate (95% CI)* tuberculosis	NTM
[1]General KPNC population**	2.8 (2.6-3.0)	4.1 (3.9-4.4)
[2]General KPNC population, >50 years old**	5.2 (4.7-5.8)	11.8 (11.1-12.6)
[3]Unexposed RA population**	8.7 (5.3-13.2)	19.2 (14.2-25.0)
[4]RA Anti-TNF users	56 (24-111)	105 (59-173)

'"Why me, why now?" Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection

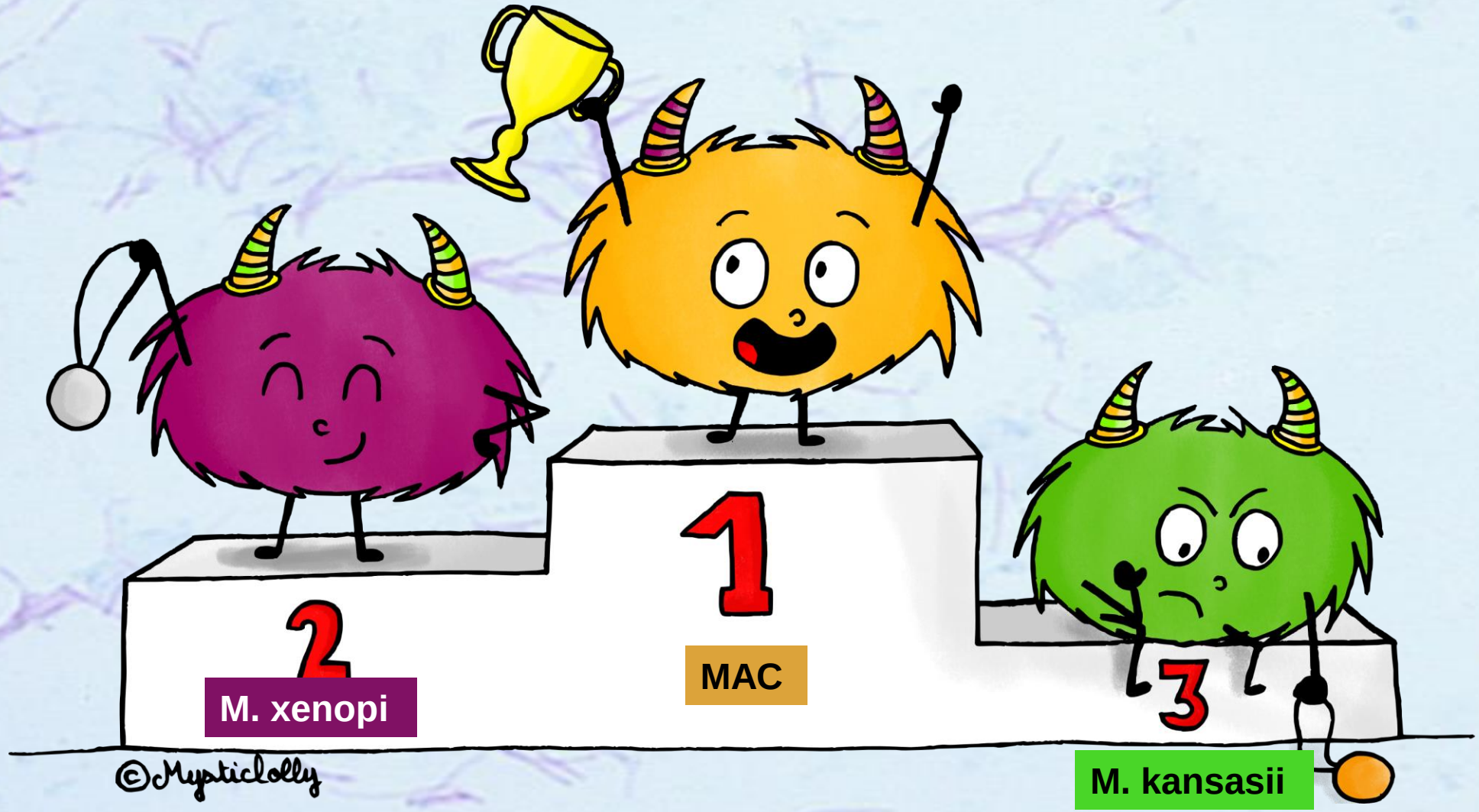
BMC Medicine

M. Alexandra Lake[1,2], Lyn R. Ambrose[3], Marc C. I. Lipman[1,4] and David M. Lowe[1,3*]

		Element of NTM immune response targeted?				
Target	Example(s)	T cells	Mononuclear phagocytes	Key cytokines	Other Th1 cytokines	Theoretical risk for NTM †
TNF	Infliximab Certolizumab Adalimumab Etanercept Golimumab	N	N	Y	N	+++
IL-12/23	Ustekinumab	N	N	Y	N	+++
JAK	Ruxolitinib Tofacitinib	?	Y	Y	N	+++
CD52	Alemtuzumab	Y	Y	N	?	++
CD25/IL2R	Basiliximab Daclizumab	Y	?	N	?	++
CD3	Muromonab	Y	N	N	N	++
α4-integrin component	Natalizumab	Y	Y	N	N	++
IL-6R	Tocilizumab	N	N	N	Y	+
CTLA-4 (agonist)	Abatacept Belatacept	N	Y	?	Y	+
IL-1R1/IL-1β	Anakinra Rilonacept	N	N	N	Y	+
CD30	Brentuximab	Y	N	N	N	±
RANKL	Denosumab	Y	Y	N	N	±

Pas de risque théorique….

Target	Example(s)	Element of NTM immune response targeted?				Theoretical risk for NTM †
		T cells	Mononuclear phagocytes	Key cytokines	Other Th1 cytokines	
CD20	Rituximab * Ofatumumab *	N	N	N	N	-
BLyS/BAFF	Belimumab *	N	?	N	N	-
Btk	Ibrutinib *	N	?	N	N	-
HER-2/erbB	Trastuzumab Pertuzumab Erlotinib	N	N	N	N	-
VEGF/VEGFR	Bevacizumab Ranibizumab Aflibercept Axitinib Lapatinib	N	N	N	N	-
EGFR	Panitumumab Afatinib Gefitinib	N	N	N	N	-
BcrAbl	Bosutinib Nilotinib	N	N	N	N	-
C5	Eculizumab	N	N	N	N	-
IgE	Omalizumab	N	N	N	N	-
GPIIb/IIIa	Abciximab	N	N	N	N	-


2
M. xenopi
1
MAC
3
M. kansasii
©Mysticlolly

Des recommandations… depuis 1974..

Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases (14th Edition)* 1974

THIS OFFICIAL ATS STATEMENT WAS ADOPTED BY THE ATS EXECUTIVE COMMITTEE, NOVEMBER 1980.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DISEASE CAUSED BY NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA 1990

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY WAS ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, MARCH 1990.

Diagnosis and Treatment of Disease Caused by Nontuberculous Mycobacteria 1997

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY WAS APPROVED BY THE BOARD OF DIRECTORS, MARCH 1997

An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases 2007

David E. Griffith, Timothy Aksamit, 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

US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis 2016

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 Haworth[2]

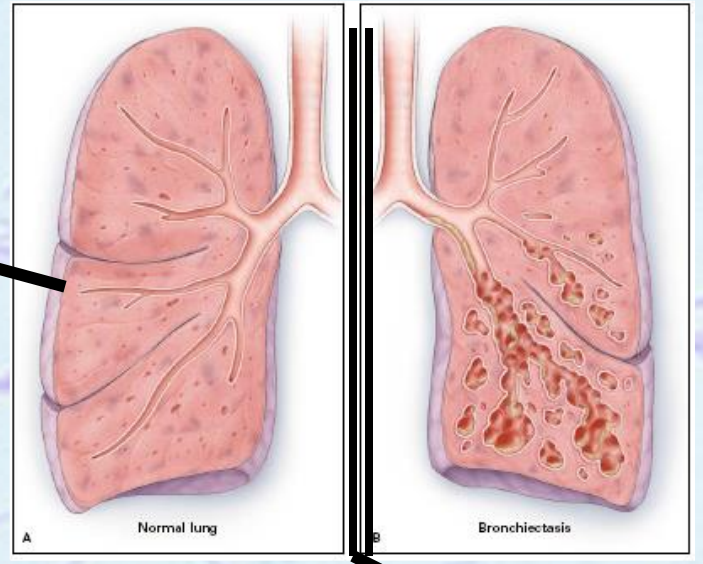
British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) 2017

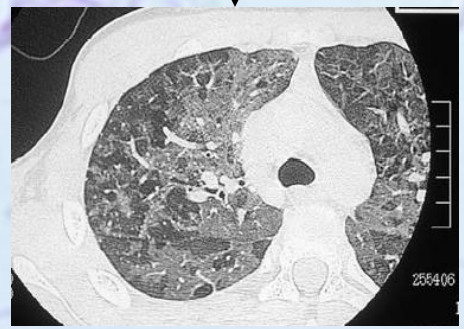
Charles S Haworth,[1] John Banks,[2] Toby Capstick,[3] Andrew J Fisher,[4] Thomas Gorsuch,[5] Ian F Laurenson,[6] Andrew Leitch,[7] Michael R Loebinger,[8] Heather J Milburn,[9] Mark Nightingale,[10] Peter Ormerod,[11] Delane Shingadia,[12] David Smith,[13] Nuala Whitehead,[14] Robert Wilson,[8] R Andres Floto[1,15]

Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline 2020

Charles L. Daley[1,2,26], Jonathan M. Iaccarino[3], Christoph Lange[4,5,6,7,26], Emmanuelle Cambau[8,26], Richard J. Wallace Jr[9,26], 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]

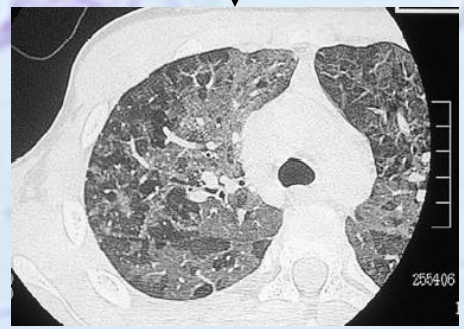
M. avium complex

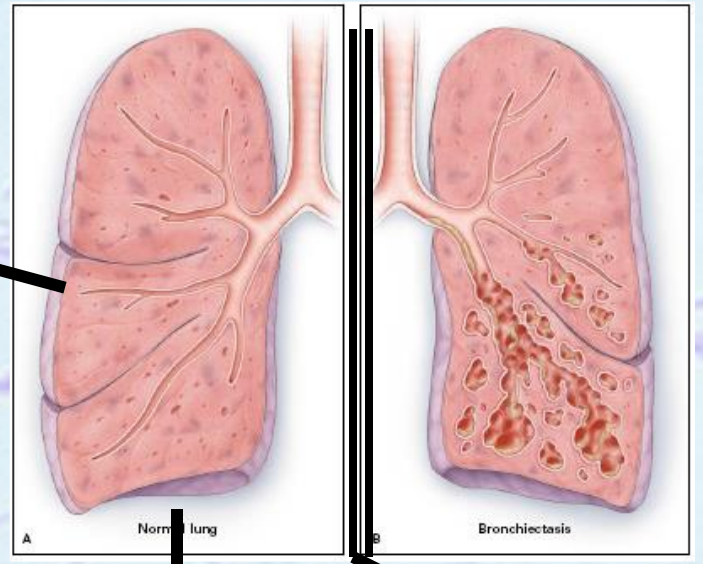


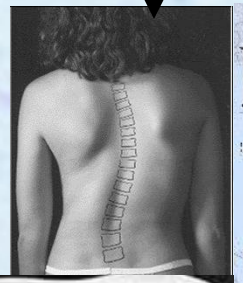


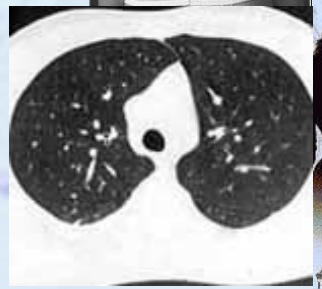
Éviction allergénique
Éventuelle corticothérapie

M. avium complex





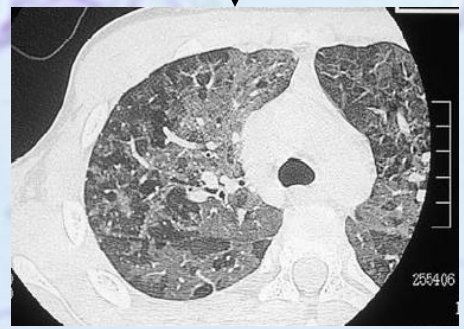


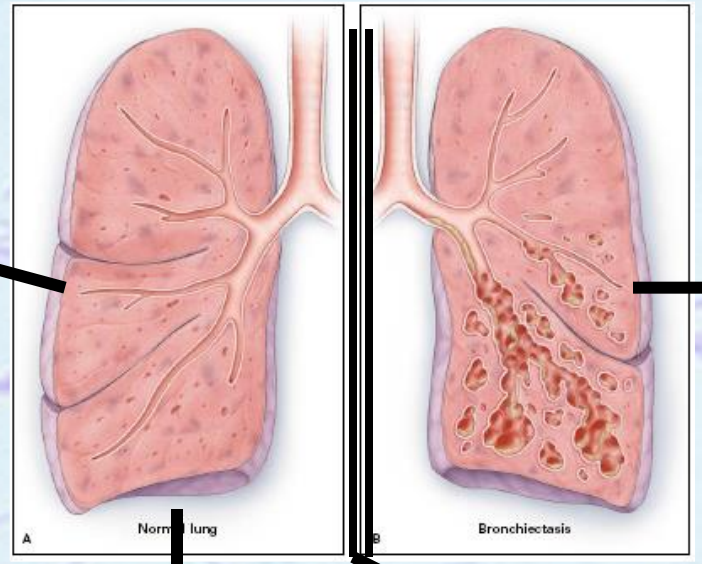


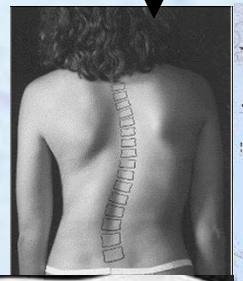
Kinésithérapie
Traitement ATB non systématique

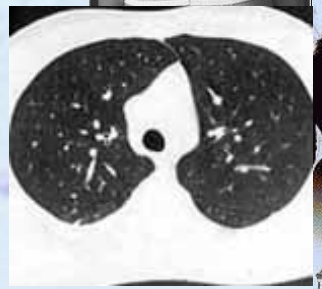
M. avium complex

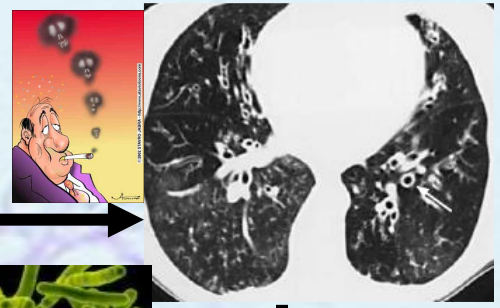
Traitement ATB à discuter

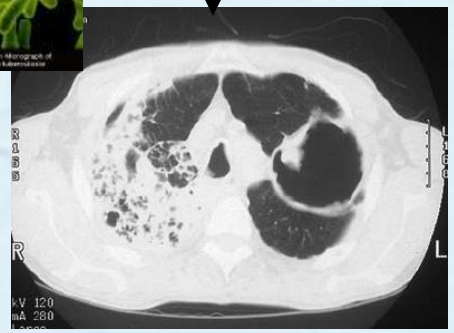












M. avium complex

- Macrolides = molécule clé
- Clarithromycine ou azithromycine ?
  - Données chez le patient VIH avec infection disséminée
  - Meilleure tolérance azithro ?
  - CLA
  - Azit

Macrolides au milieu d'une multithérapie (RIF et EMB)
Aminosides: uniquement formes sévères en début de traitement
Traitement quotidien
Pendant 12 mois après négativation des prélèvements

dya JAC 2017

- Amikac
- Quotidien ou intermittent ?
  - 1 étude forme nodulo-bronchectatique: quotidien vs intermittent
  - 1 étude forme cavitaire: échec du traitement intermittent

Wallace , Chest 2014, Lam AJRCCM 2006

- Quelle durée ?
  - Étude de cohorte rétrospective:
    - Moins de 12 mois (27 patients): 22% de négativation
    - Plus de 12 mois (180 patients): 86% négativation

Wallace Chest 2014

MAC Autres molécules : Clofazimine

Données in vitro/in vivo

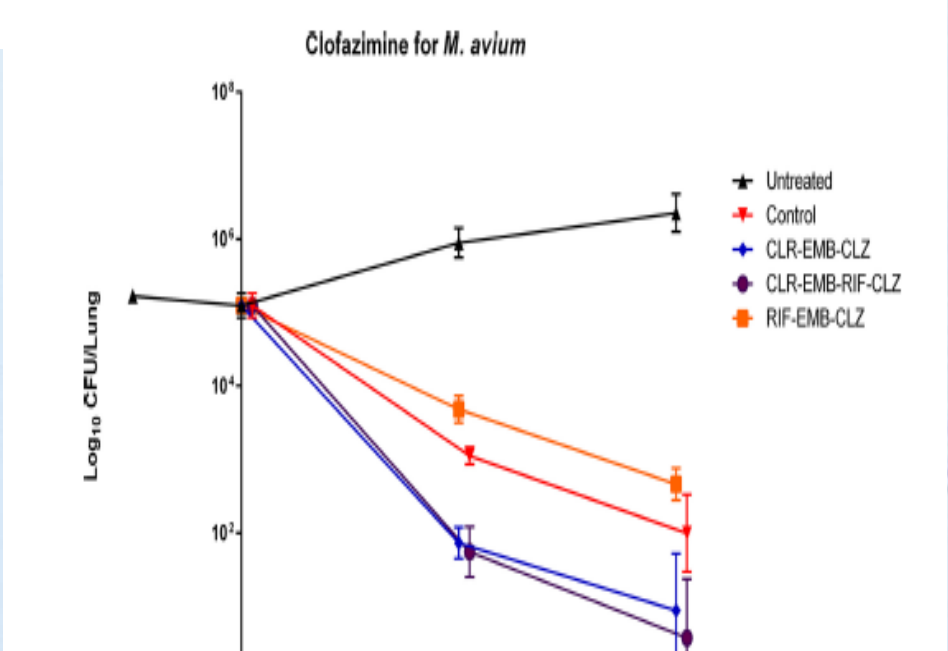
In Vitro Synergy between Clofazimine and Amikacin in Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Disease

High efficacy of clofazimine and its synergistic effect with amikacin against rapidly growing mycobacteria

Gwan-Han Shen[a,b,c], Bo-Da Wu[a], Shiau-Ting Hu[d], Chen-Fu Lin[e], Kun-Ming Wu[f], Jiann-Hwa Chen[g,*]

Synergie clofazimine -amikacine

Synergistic Activity of Clofazimine and Clarithromycin in an Aerosol Mouse Model of *Mycobacterium avium* Infection

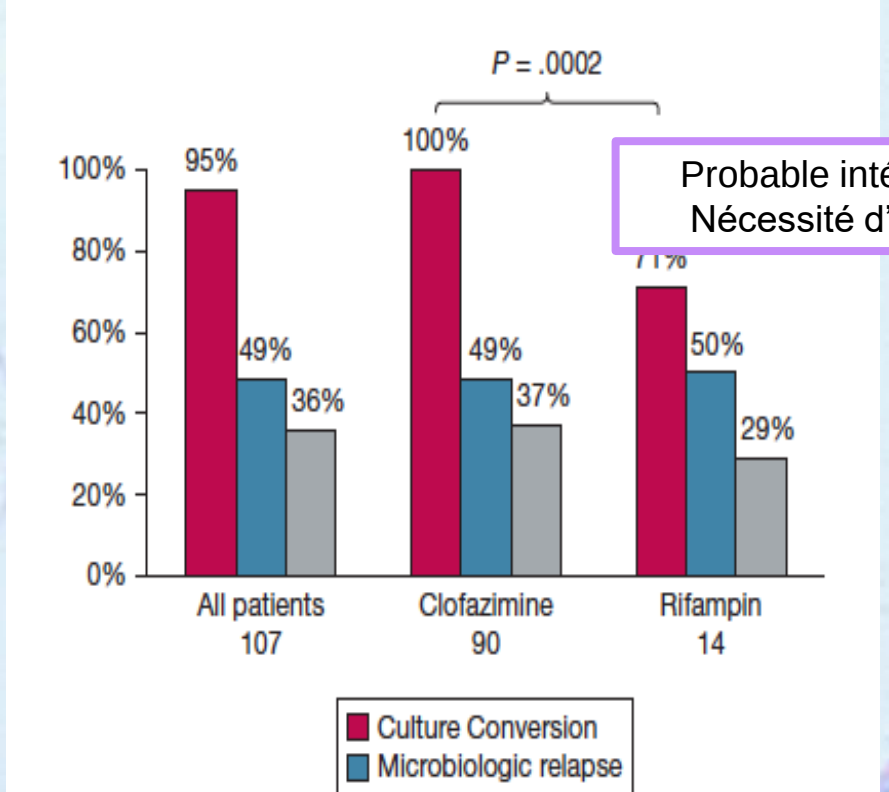


Données in vivo

Long-term Follow-up of *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease in Patients Treated With Regimens Including Clofazimine and/or Rifampin

Julie Jarand, MD; J. Paul Davis, MD; Robert L. Cowie, MD; Stephen K. Field, MD; and Dina A. Fisher, MD

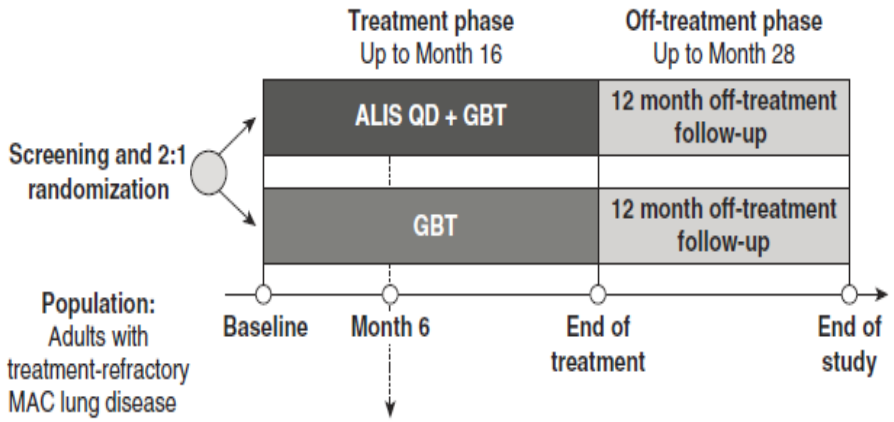
Données rétrospectives

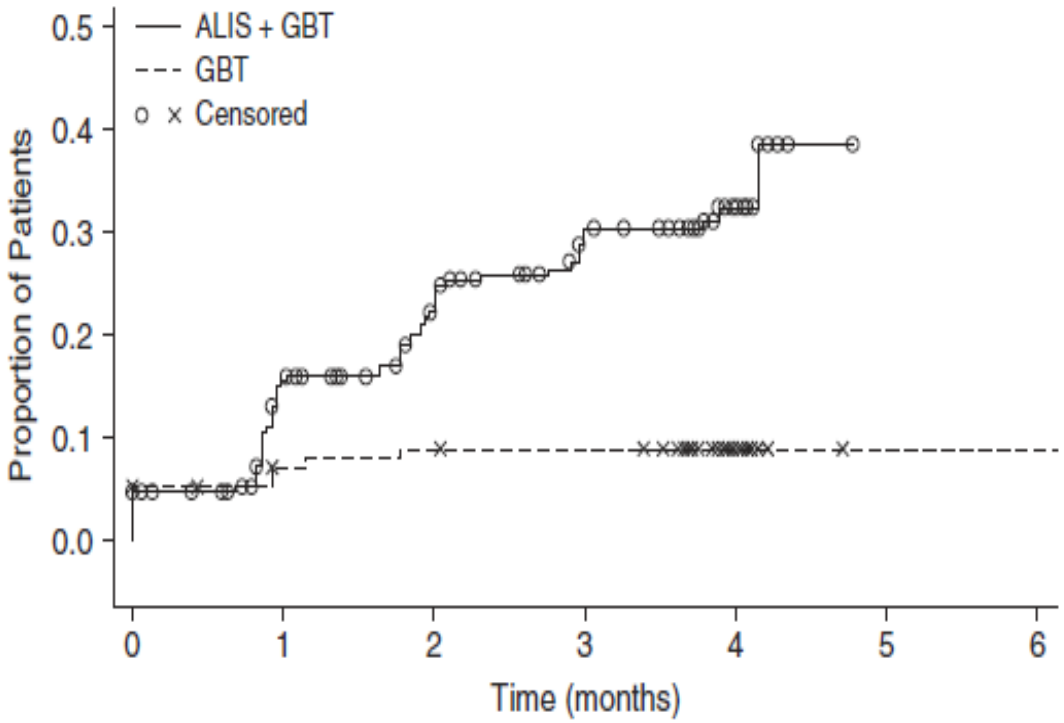


Probable intérêt de la clofazimine
Nécessité d'essais randomisés !

Amikacine nébulisée?

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





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

- Uniquement en 2ème ligne, en cas d'échec (forme réfractaire)
- AMM dans cette indication en France

M. kanssasii

- Surnomé « le bacille jaune »
- Surtout les patients ayant une pathologies respiratoires sous jacentes (pneumoconioses, BPCO)
- Retrouvé dans l'eau du robinet (survie de 12 mois)
- Pas de survie dans la terre
- Mycobactérie non tuberculeuse: la plus proche du BK
  - Caractéristiques antigéniques et cliniques les plus proches de BK
  - Efficacité des antituberculeux
  - Infection pulmonaire agressive et destructrice

- Molécule de référence = Rifampicine
- En association avec au moins 2 molécules
  - Ethambutol
  - Isoniazide ou clarithromycine en cas de CI à l'INH
- Aminosides initialement en cas de forme sévère
- Pas de traitement intermittent
- Pas de fluoroquinolones
- Traitement de 12 mois

M. xenopi

- 1959: 1ère description de *Mycobacterium xenopi*
- Célèbre pour des épisodes d'infections nosocomiales
- Essentiellement patients BPCO, porteurs de DDB ou de maladies respiratoires chroniques
- Nombreuses comorbidités…
- Peu de données disponibles
- Molécule clé inconnue
- Pour le moment: au moins une trithérapie avec:
  - Clarithromycine ou Moxifloxacine (pas de différence d'efficacité démontrée)
  - Rifampicine
  - Ethambutol
- 12 mois après négativation
- Aminosides en début de traitement si forme sévère
- Pas de traitement intermittent
- PHRC national pour évaluer l'amikacine liposomale nébulisée dans les infections à MX

M. abscessus complex

- Mycobactérie à croissance rapide, de plus en plus fréquente en France
- Souver
- Résista
- En fait,
  massili
- Quelle
  - Mac
  - Rés
- Antibio
- Molécules IV : Amikacine, imipenem, cefoxitine et tigecycline
- Molécules PO : oxazolidinones, clofazimine
- Phase initiale intensive de 3 à 12 semaines
- Phase de consolidation d'une durée variable

Macrolide susceptibility pattern		Number of drugs*	Preferred drugs	Frequency of dosing
Mutational#	Inducible¶			
			Inhaled amikacin	
Resistant	Susceptible or resistant	Initial phase ≥4	*Parenteral (choose 2–3)* Amikacin Imipenem (or Cefoxitin) Tigecycline *Oral (choose 2–3)* Azithromycin (clarithromycin)[f] Clofazimine Linezolid	Daily (3 times weekly may be used for aminoglycosides)
		Continuation phase ≥2	*Oral/inhaled (choose 2–3)* Azithromycin (clarithromycin)[f] Clofazimine Linezolid Inhaled amikacin	

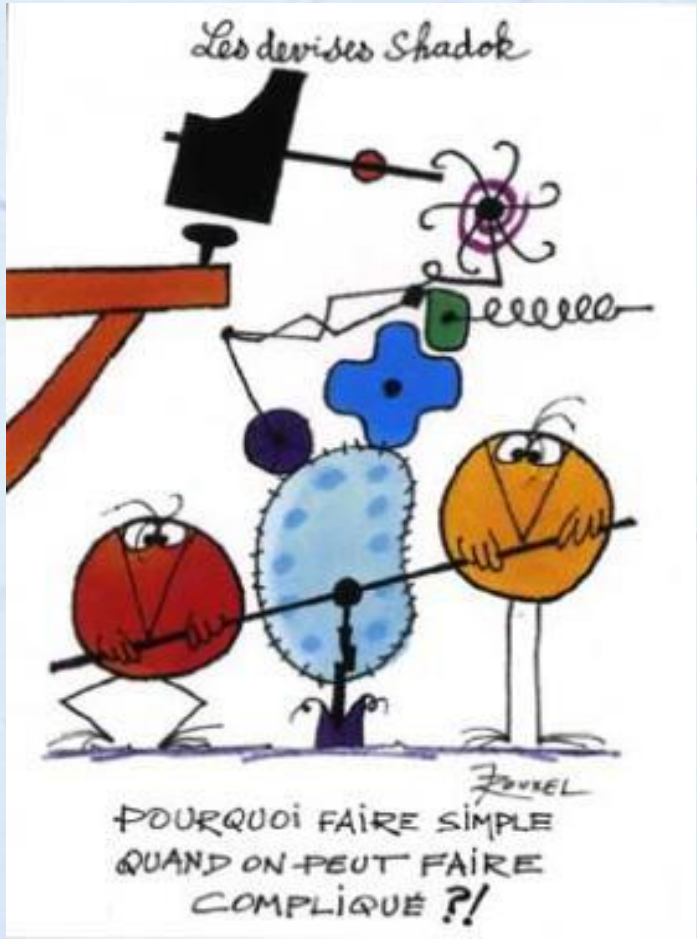
Au total

Faire le diagnostic

Décider d'un traitement… ou d'une surveillance

Choisir le traitement: au moins 3 molécules, 1 molécule clé (MAC/MK), parfois antibiogramme

Au moins 12 mois après négativation



ET/OU

Efficacité