



Infections à mycobactéries

Vincent Dubée, CHU d'Angers



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : DUBEE Vincent

Titre : Infections à mycobactéries

L'orateur ne souhaite pas répondre

Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI NON

Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI NON

Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI NON

Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

Mycobactéries non tuberculeuses

Clinical Infectious Diseases

IDSA FEATURES



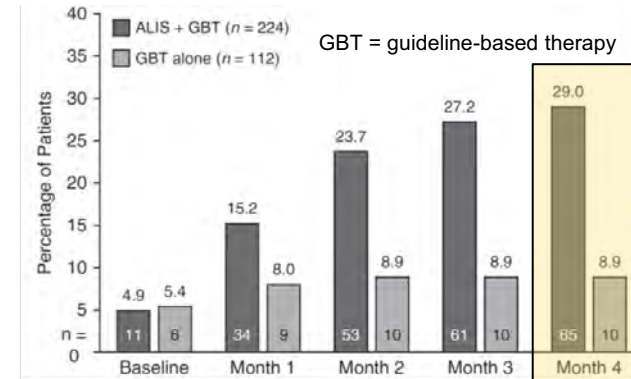
Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline

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

Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Refractory *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease Sustainability and Durability of Culture Conversion and Safety of Long-term Exposure

DE Griffith, R. Thomson, PA Flume, TR Aksamit, SK Field, DJ Addrizzo-Harris, et al.
Chest, in press

- ALIS – amikacine liposomale inhalée :
 - Augmente le taux de négativation des expectorations à M6 dans les infections pulmonaires à MAC réfractaires au traitement recommandé (étude CONVERT, AJRCCM 2018)



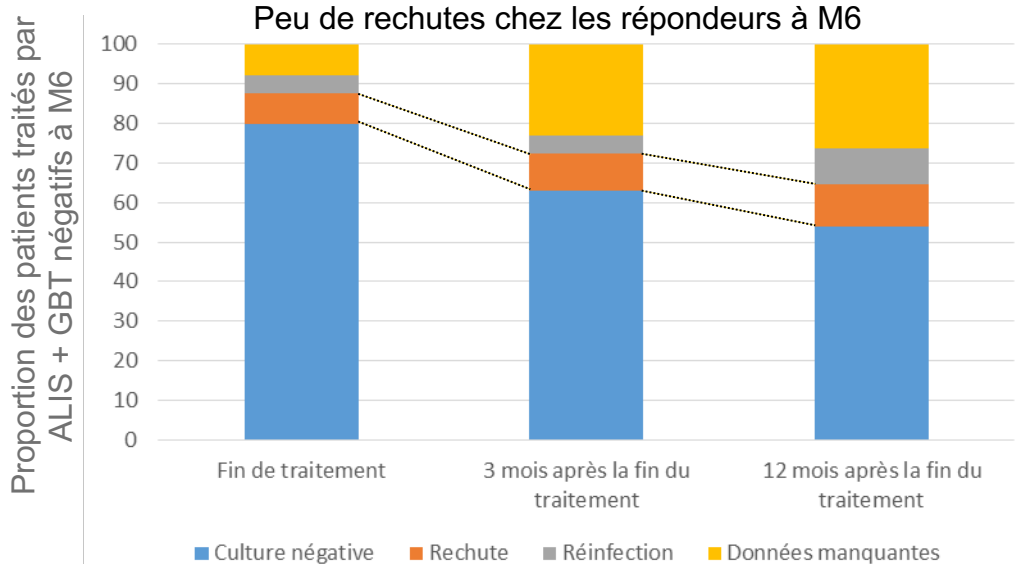
- Suivi \geq M12 des patients ayant négativé leur expectoration à M6
 - Poursuite du traitement pendant 12 mois après la stérilisation
 - Puis suivi pendant 12 mois

Rechute ?
Effets indésirables ?

Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Refractory *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease Sustainability and Durability of Culture Conversion and Safety of Long-term Exposure

DE Griffith, R. Thomson, PA Flume, TR Aksamit, SK Field, DJ Addrizzo-Harris, et al.

Chest, in press



Effets indésirables probablement en lien avec ALIS :

- Dysphonie 60%
- Acouphènes 10%

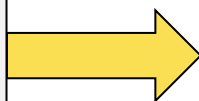
12 mois après la fin du traitement, en ITT :

- 13% des patients traités par ALIS + GBT sont toujours négatifs
- Vs 0% des patients traités par GBT

→ Traitement actif et bien toléré, mais pas de miracle !

COVID-19

« Restez chez vous si vous toussiez »
Hôpitaux surchargés
Port du masque généralisé
Téléconsultations



Impact sur la lutte anti-TB ?



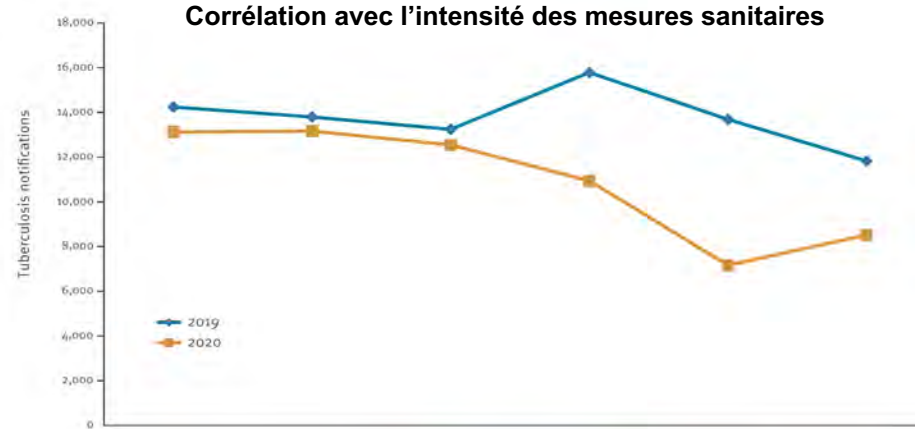
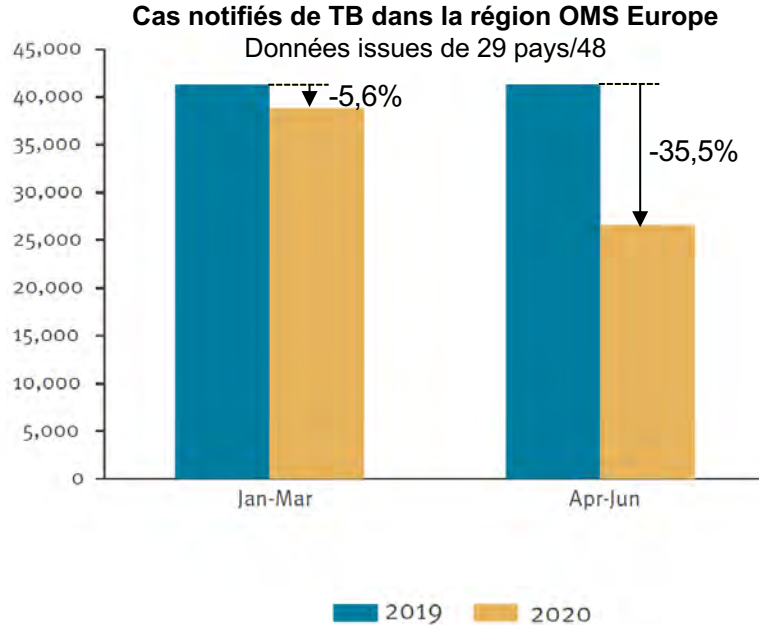
Etude menée par le bureau de l'OMS pour la région Europe

- Questionnaire sur l'impact de l'épidémie sur le fonctionnement des unités anti-TB
- Recueil des données épidémiologiques générées par chaque pays en 2020, comparaison avec 2019
- Corrélation avec le degré d'implémentation des mesures sanitaires prises pour l'épidémie de COVID-19

Early COVID-19 pandemic's toll on tuberculosis services, WHO European Region, Jan. to June 2020

M. Dara, G. Kuchukhidze, A. Yedilbayev, I Perehinets, T. Schmidt, W. L. Van Grinsven, M. J. Boeree

Euro Surveill. 2021;26(24):pii=2100231

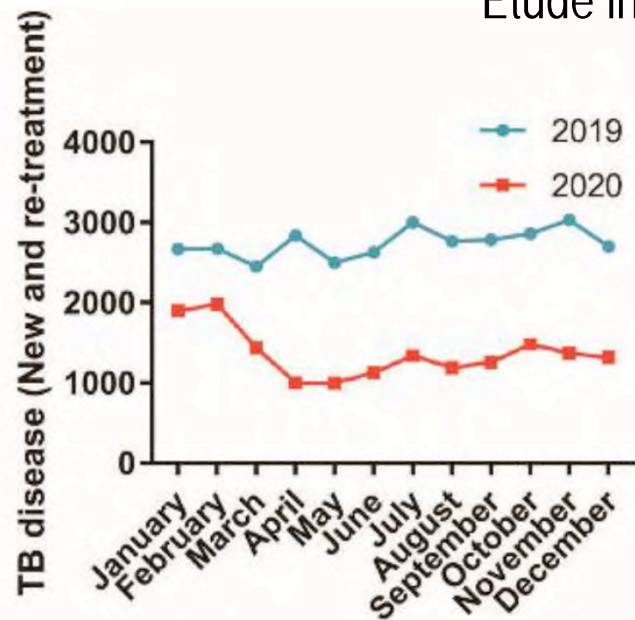


Gauging the impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services: a global study

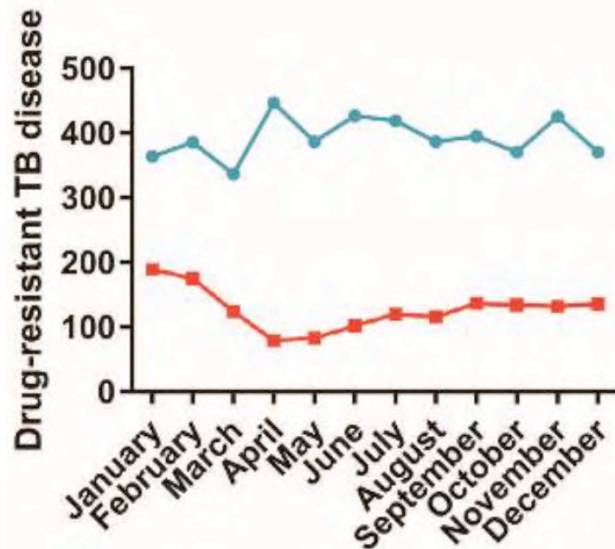
GB Migliori, PM Thong, JW Alffenaar, J Denholm, M Tadolini, F Alyaquobi, et al.

Eur Respir J. 2021 Aug 26;2101786

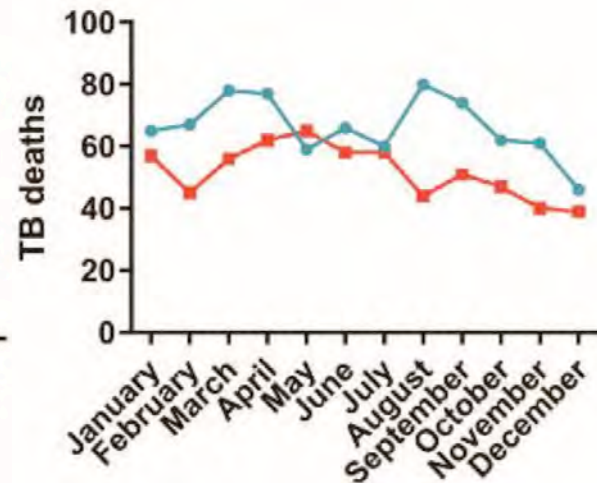
Etude internationale – 43 centres dans 19 pays



Diagnostiques de TB



Diagnostiques de TB
résistante

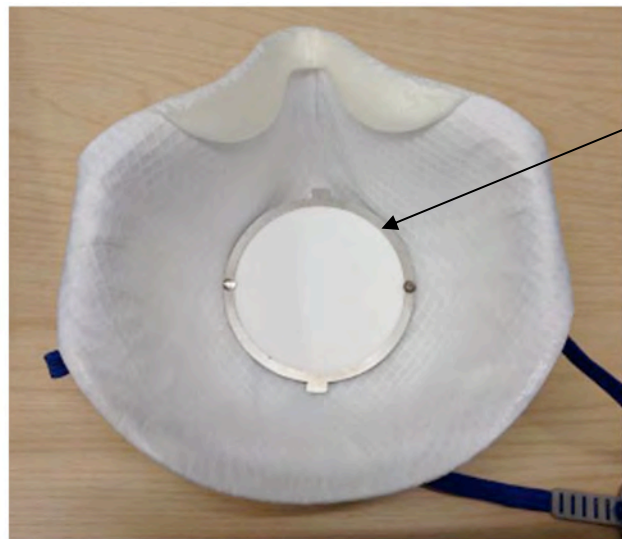


Décès

Exhaled *Mycobacterium tuberculosis* output and detection of subclinical disease by face-mask sampling: prospective observational studies

CM Williams, M Abdulwhhab, SS Biring, E De Kock, NJ Garton, E Townsend, et al.
Lancet Infect Dis 2020; 20: 607–17

Détection possible de *M. tuberculosis* dans des masques portés par des sujets infectés



Masque avec
membrane de gélatine/PVA



Dissolution de la membrane



PCR *M. tuberculosis*
sur le liquide



Quelle est l'évolution fine de l'excrétion du BK au cours du nyctémère ?

Mesure longitudinale de l'excrétion bacillaire au cours du temps chez des sujets ayant une TB pulmonaire

↓
24 sujets dont 20 HIV+ (CD4 35/mm³)

↓
Port d'un masque par périodes d'1 h toutes les 3 h pendant 24 h

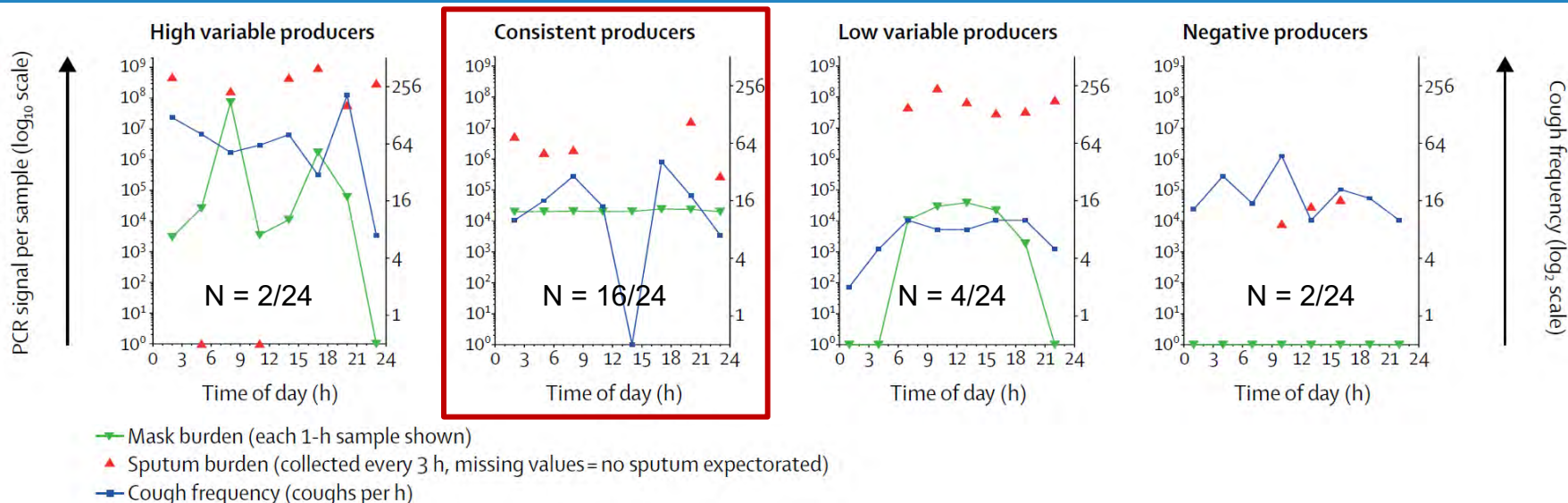
↓
PCR quantitative maison (IS6110 & RD9)

Peut-on se servir de cette technique pour optimiser le diagnostic de TB ?

Evaluation des performances diagnostiques de la recherche de Mtb dans un masque

Exhaled *Mycobacterium tuberculosis* output and detection of subclinical disease by face-mask sampling: prospective observational studies

CM Williams, M Abdulwhhab, SS Birring, E De Kock, NJ Garton, E Townsend, et al.
Lancet Infect Dis 2020; 20: 607–17



- Excrétion d'ADN continue chez la plupart des patients
- Indépendante de la toux
- Certains patients ont une expectoration positive mais n'excrètent pas d'ADN

Quelle est l'évolution fine de l'excrétion du BK au cours du nyctémère ?

Mesure longitudinale de l'excrétion bacillaire au cours du temps chez des sujets ayant une TB pulmonaire

↓
24 sujets dont 20 HIV+ (CD4 35/mm³)

↓
Port d'un masque par périodes d'1 h toutes les 3 h pendant 24 h

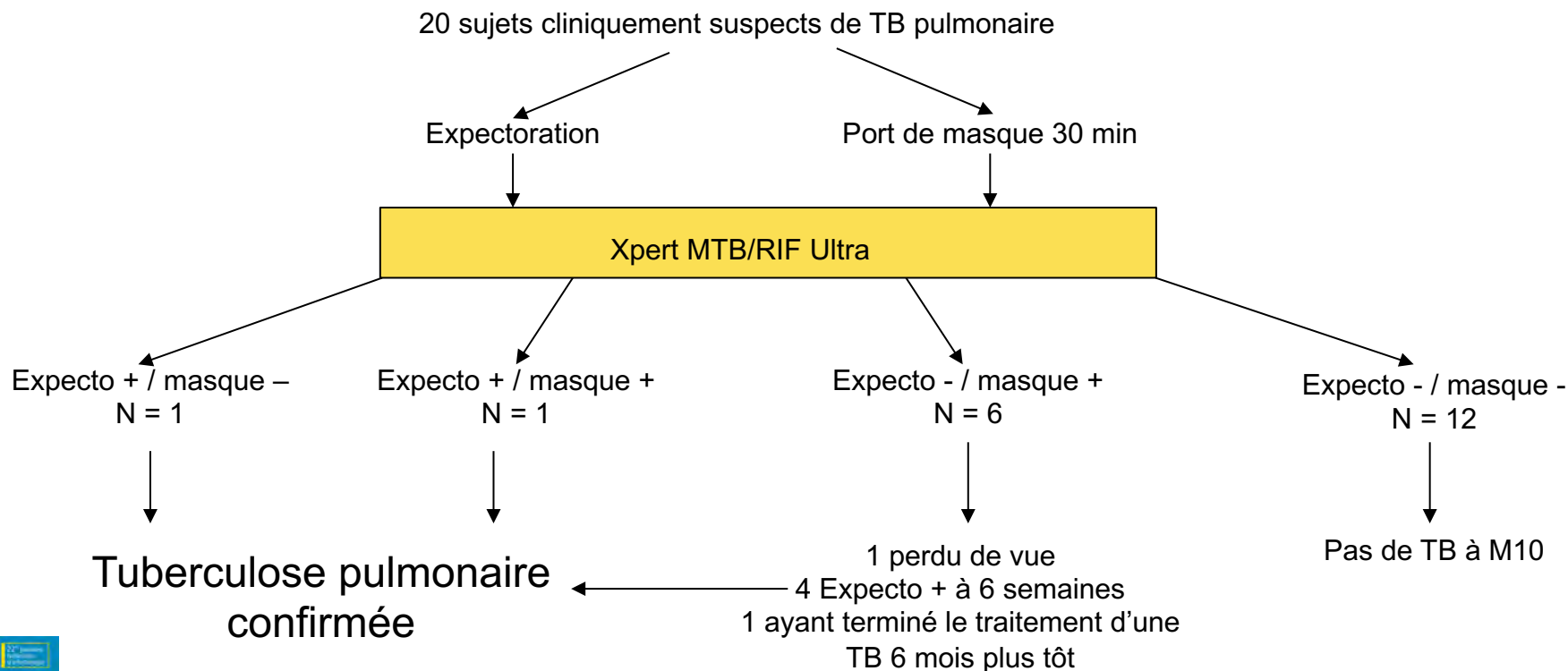
↓
PCR quantitative maison (IS6110 & RD9)

Peut-on se servir de cette technique pour optimiser le diagnostic de TB ?

Evaluation des performances diagnostiques de la recherche de Mtb dans un masque

Exhaled *Mycobacterium tuberculosis* output and detection of subclinical disease by face-mask sampling: prospective observational studies

CM Williams, M Abdulwhhab, SS Birring, E De Kock, NJ Garton, E Townsend, et al.
Lancet Infect Dis 2020; 20: 607–17



- Détection de Mtb avec une meilleure efficacité que les expectorations ou la RP
 - Détection précoce, chez des patients sans images à la radiographie thoracique
- Outil potentiellement très intéressant pour le dépistage de masse de la TB maladie
 - Distribution et recueil de masque faciles
- Limites pour l'interprétation des résultats
 - Performances comparées à 1 seule expectoration, pas de culture
 - Sensibilité en comparaison avec le Gold standard ?
 - Majorité de patients HIV+ très immunodéprimés
 - Résultats extrapolables à des sujets non immunodéprimés ?

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

S.E. Dorman, P. Nahid, E.V. Kurbatova, P.P.J. Phillips, K. Bryant, K.E. Dooley, et al., for the AIDS Clinical Trials Group and the Tuberculosis Trials Consortium

N Engl J Med 2021; 384:1705-1718

- ▶ Echec de tous les essais ayant évalué des traitements < 6 mois dans la TB
- ▶ L'ajout de moxifloxacin à la quadrithérapie classique accélère la clairance bactérienne
- ▶ L'efficacité des rifamycine est proportionnelle à l'exposition

	Rifampicine	Rifabutine
CMI	0,125 – 0,25 µg/L	0,01 – 0,06 µg/L
½-vie d'élimination	2 – 5 heures	13 – 14 heures
Impact des repas	↘ biodisponibilité	↗ biodisponibilité
Impact sur cytochromes	Idem	
Tolérance	Idem	

→ Etude A5349 : Evaluer la non-infériorité par rapport au traitement classique de traitements de 4 mois comprenant de la rifapentine +/- de la moxifloxacin

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

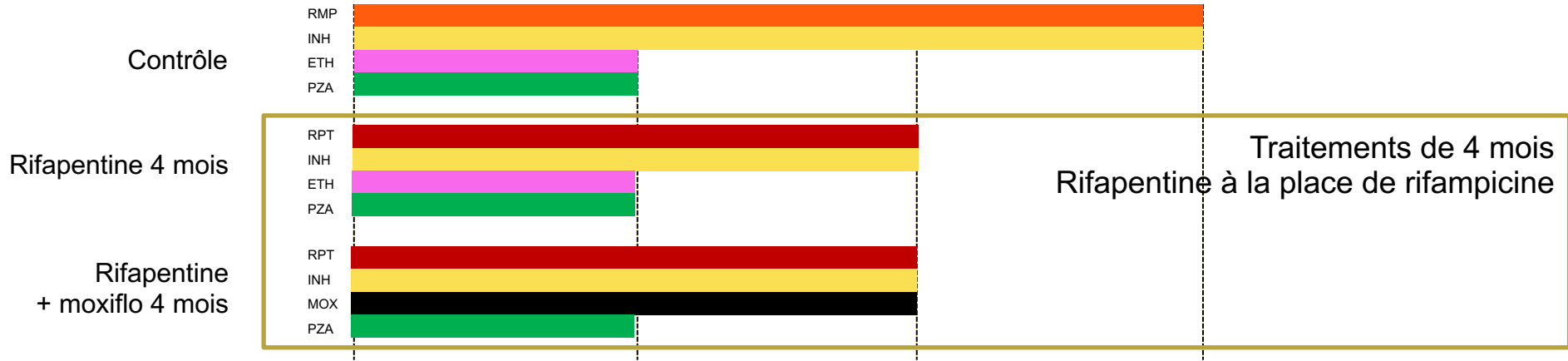
S.E. Dorman, P. Nahid, E.V. Kurbatova, P.P.J. Phillips, K. Bryant, K.E. Dooley, et al., for the AIDS Clinical Trials Group and the Tuberculosis Trials Consortium

N Engl J Med 2021; 384:1705-1718

Etude internationale en Afrique, Asie, Amérique du Sud, USA

Tuberculose pulmonaire BAAR+ sensible à RMP, INH et FQ

Randomisation en 3 bras (stratification selon VIH, site, présence de cavernes) ; ouvert



Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

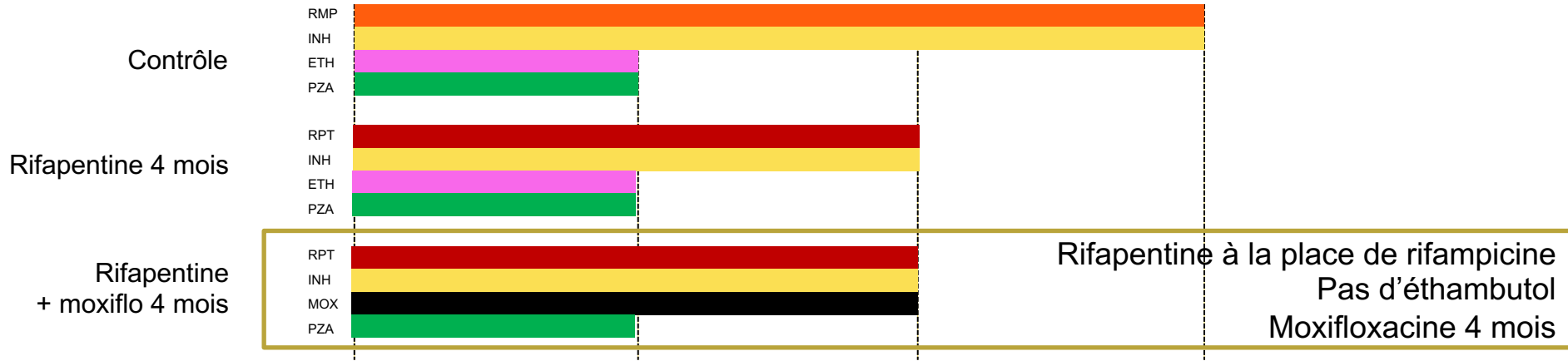
S.E. Dorman, P. Nahid, E.V. Kurbatova, P.P.J. Phillips, K. Bryant, K.E. Dooley, et al., for the AIDS Clinical Trials Group and the Tuberculosis Trials Consortium

N Engl J Med 2021; 384:1705-1718

Etude internationale en Afrique, Asie, Amérique du Sud, USA

Tuberculose pulmonaire BAAR+ sensible à RMP, INH et FQ

Randomisation en 3 bras (stratification selon VIH, site, présence de cavernes) ; ouvert



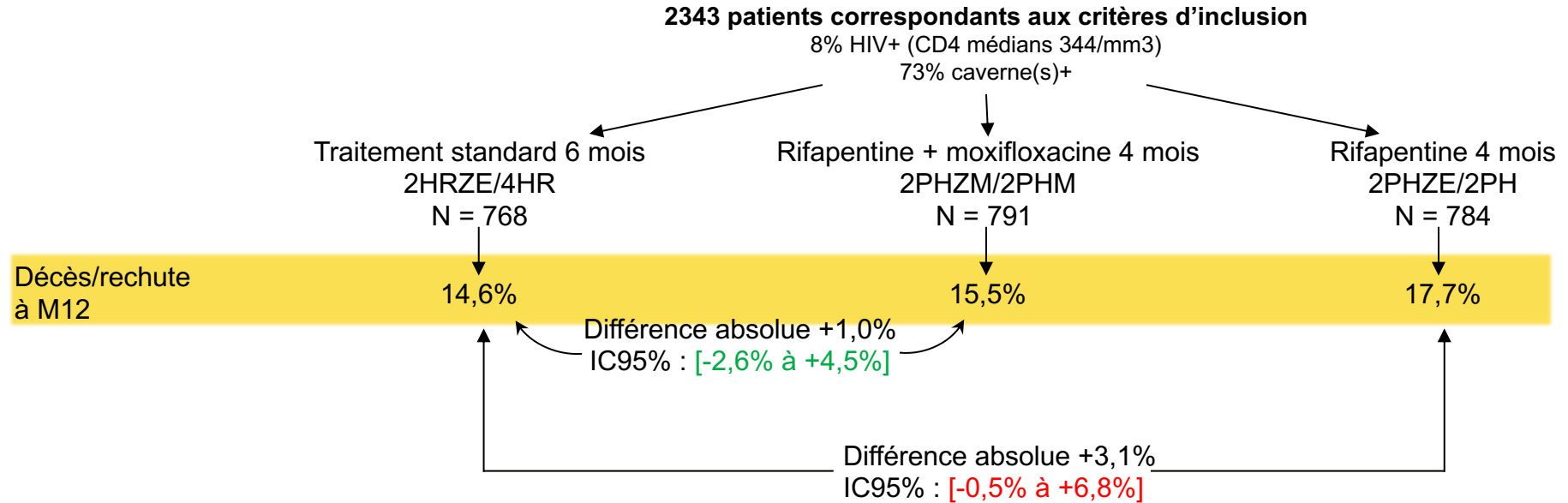
Etude de non infériorité vs traitement standard (borne supérieure de l'IC95% de la différence entre les groupes $\leq 6,6\%$)

CJP : Survie sans rechute et BK-crachat négatif 12 mois après la randomisation

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

S.E. Dorman, P. Nahid, E.V. Kurbatova, P.P.J. Phillips, K. Bryant, K.E. Dooley, et al., for the AIDS Clinical Trials Group and the Tuberculosis Trials Consortium

N Engl J Med 2021; 384:1705-1718



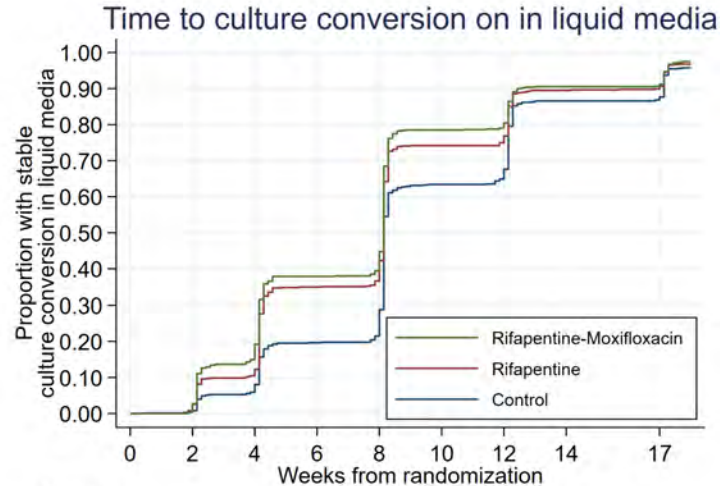
→ Non infériorité démontrée pour le traitement rifapentine + moxifloxacine + isoniazide 4 mois + pyrazinamide 2 mois

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

S.E. Dorman, P. Nahid, E.V. Kurbatova, P.P.J. Phillips, K. Bryant, K.E. Dooley, et al., for the AIDS Clinical Trials Group and the Tuberculosis Trials Consortium

N Engl J Med 2021; 384:1705-1718

- ▶ Résultats identiques dans tous les sous-groupes évalués (HIV+, cavernes)
- ▶ Stérilisation plus rapide des expectorations chez les patients recevant de la rifapentine +/- moxiflo
- ▶ Pas de différence de fréquence des événements indésirables
- ▶ Arrêt prématuré du traitement plus fréquent dans le groupe contrôle



	At risk	791	776	658	477	465	165	161	72	71
Rifapentine-Moxifloxacin	791	776	658	477	465	165	161	72	71	
Rifapentine	784	770	690	496	483	196	190	79	76	
Control	768	759	715	604	590	270	259	98	96	

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

S.E. Dorman, P. Nahid, E.V. Kurbatova, P.P.J. Phillips, K. Bryant, K.E. Dooley, et al., for the AIDS Clinical Trials Group and the Tuberculosis Trials Consortium

N Engl J Med 2021; 384:1705-1718

- Première démonstration de la non infériorité d'un traitement de 4 mois pour la TB pulmonaire sensible, en comparaison avec le traitement classique
- Limites :
 - Coût élevé et disponibilité de ce traitement
 - Impact écologique d'une utilisation large de la moxifloxacine
 - Effet sur les flores
 - Risque d'augmentation de la TB FQ-R
- Communication OMS Juin 2021 : *"The available evidence reviewed by the GDG on the 4-month regimen for treatment of drug-susceptible pulmonary TB supports the use of this regimen as a possible alternative to the current standard 6-month regimen"*

Current and future treatments for tuberculosis

A Lee, YL Xie, CE Barry, RY Chen
 BMJ 2020;368:m216

Essais évaluant des traitements courts de la TB

	Duration (mo)	Isoniazid	Rifampin	Parazinamide	Ethambutol	Rifapentine	Moxifloxacin	Levofloxacin	Pretomanid	Bedaquiline	Linezolid	Clofazimine	Kanamazine	Prothionamide	Ethionamide	Terizidone	Delamanide	Cycloserine	
DS-TB																			
Beijing Chest Hospital	4.5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
RIFASHORT	4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Predict TB	4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
TBTC31/A5349	4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
NC-008 SimpliciTB	4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
TRUNCATE-TB	2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MDR-TB																			
Opti-Q*	20-24	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
STREAM Stage 2 (9-mo arm)	9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MDR-END	9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
endTB	9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
STREAM Stage 2 (6-mo arm)	6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
NEXT	6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
NC-008 SimpliciTB	6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
TB-PRACTECAL	6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
TB-TRUST	6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
XDR-TB																			
endTB-O	6-9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nix-TB	6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ZeNix	6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

*Optimized background regimen plus levofloxacin in at 14 mg/kg/d, 17 mg/kg/d, or 20 mg/kg/d



Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

F Conradie, AH Diacon, N Ngubane, P Howell, D Everitt, AM Crook et al.

N Engl J Med 2020;382:893-902

- Le traitement des tuberculoses XDR et MDR réfractaires n'est pas bien codifié
 - ≥ 4 médicaments dont agents injectables, ≥ 12 mois
 - Taux de succès faible
- Etude non comparative en Afrique du Sud (Nix-TB)
 - 109 patients atteints de TB pulmonaire XDR ou MDR en échec de traitement (microbiologique ou intolérance)
 - 51% VIH+
 - Caverne(s) à la radio chez 84%
 - Délai médian depuis le diagnostic initial de tuberculose 12 mois
 - Exclusion des patients ayant une neuropathie sévère pré-existante
 - Traitement standardisé comprenant Bédaquiline + Linézolide 1200 mg/j + Prétomanid pendant 6 mois
 - Extension à 9 mois si culture positive à M4
 - Prétomanid (PA824) : nitroimidazole développée par la TB Alliance depuis 2002 ; partenariat avec Mylan pour la commercialisation ; AMM européenne mars 2020.

Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

F Conradie, AH Diacon, N Ngubane, P Howell, D Everitt, AM Crook et al.

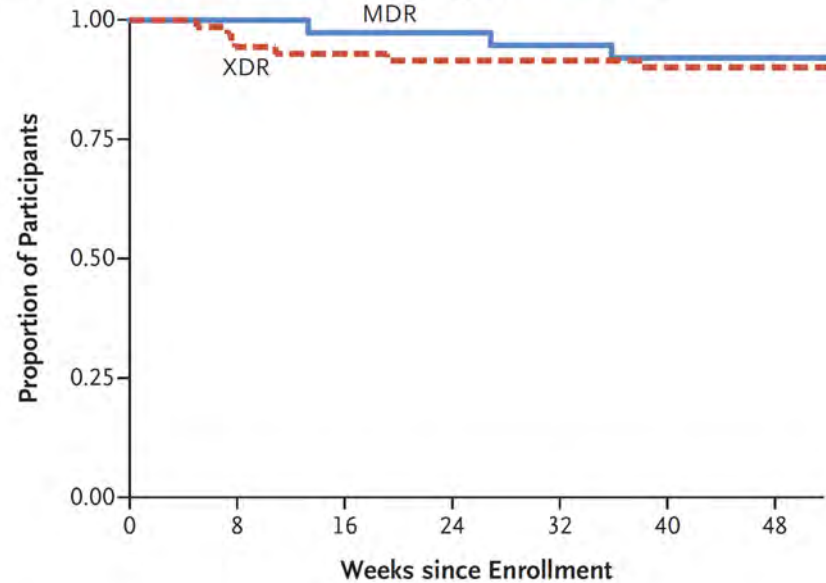
N Engl J Med 2020;382:893-902

Suivi : 6 mois après la fin du traitement

CJP : survenue d'une évolution défavorable

- Echec du traitement (décès lié à la TB, modification du traitement devant inefficacité, absence de stérilisation des crachats)
- Rechute dans les 6 mois après la fin du traitement

Time to Unfavorable Outcome According to Type of Tuberculosis



Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

F Conradie, AH Diacon, N Ngubane, P Howell, D Everitt, AM Crook et al.

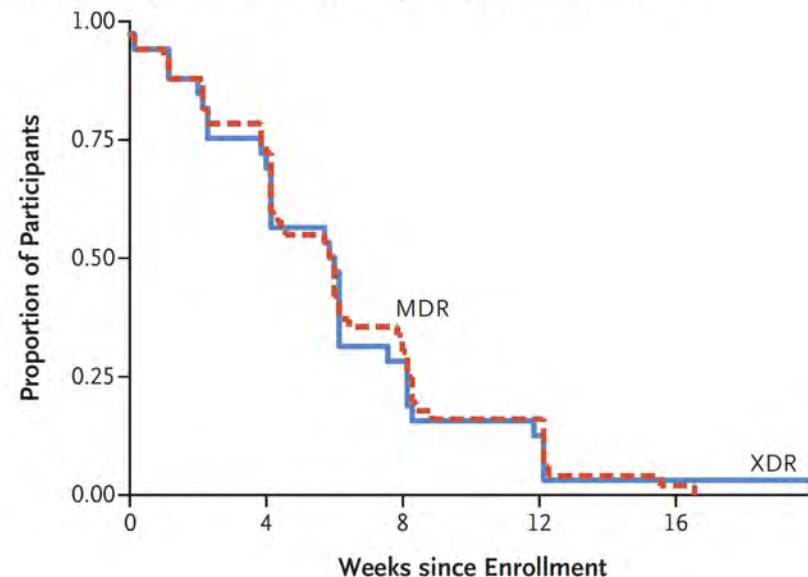
N Engl J Med 2020;382:893-902

Suivi : 6 mois après la fin du traitement

CJP : survenue d'une évolution défavorable

- Echec du traitement (décès lié à la TB, modification du traitement devant inefficacité, absence de stérilisation des crachats)
- Rechute dans les 6 mois après la fin du traitement

Time to Culture-Negative Status According to Type of Tuberculosis



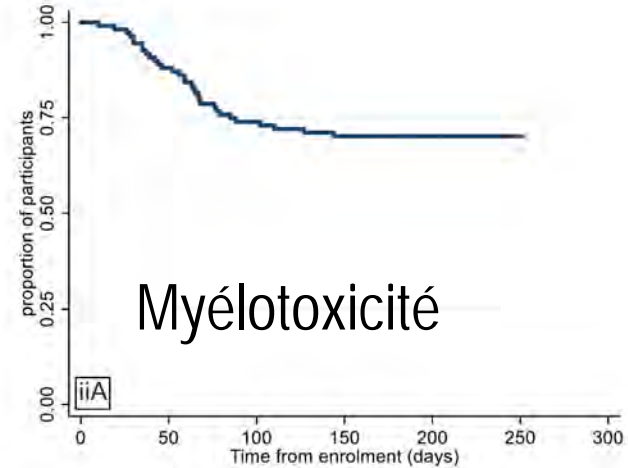
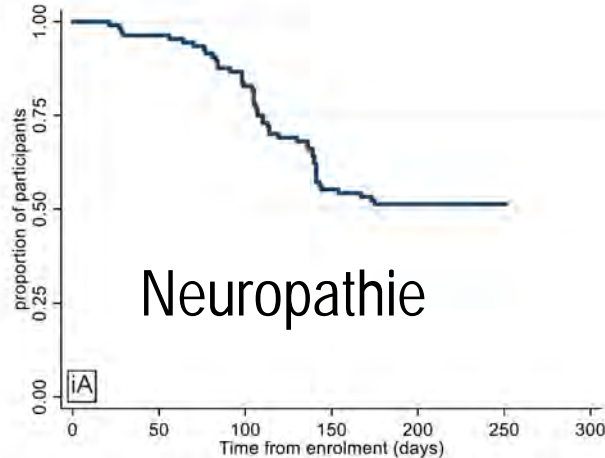
Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

F Conrادية, AH Diacon, N Ngubane, P Howell, D Everitt, AM Crook et al.

N Engl J Med 2020;382:893-902

- 57% des patients ont eu un EI de grade ≥ 3
- 81% des patients ont eu une neuropathie périphérique

Délai avant réduction de dose de linézolide

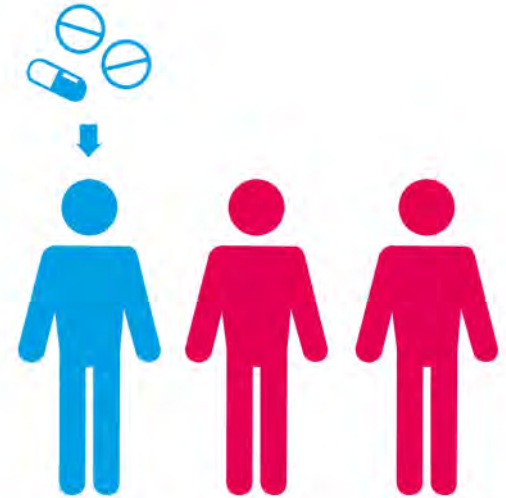


Nouvelles définitions pour les tuberculoses résistantes

- MDR/XDR : définitions remontant à 2007
 - MDR : Résistance INH et RMP
 - XDR : MDR + résistance à une FQ + résistance à un agent IV (capréo/amika/kanamycine)
 - Depuis, nouvelles possibilités thérapeutiques
- Pré-XDR : MDR + résistance à une FQ
- XDR : MDR + résistance à une FQ + résistance à un autre agent du « groupe A »
 - Actuellement : linézolide et/ou bédaquiline

Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis,

27-29 October 2020



Use of Infliximab to Treat Paradoxical Tuberculous Meningitis Reactions

BJ Marais, E Cheong, S Fernando, S Daniel, MR Watts, LJ Berglund, SE Barry, G Kotsiou, AP Headley, RA Stapledon

Open Forum Infectious Diseases, 2020 Dec 28;8(1):ofaa604

- Evolution des tuberculoses neuro-méningées parfois défavorable malgré l'introduction du traitement et la corticothérapie
 - Dian et al, PLoS One 2020 : 89% d'aggravation de l'IRM à M2, 14% d'aggravation clinique



Use of Infliximab to Treat Paradoxical Tuberculous Meningitis Reactions

BJ Marais, E Cheong, S Fernando, S Daniel, MR Watts, LJ Berglund, SE Barry, G Kotsiou, AP Headley, RA Stapledon

Open Forum Infectious Diseases, 2020 Dec 28;8(1):ofaa604

- Evolution des tuberculoses neuro-méningées parfois défavorable malgré l'introduction du traitement et la corticothérapie
- Cas cliniques isolés rapportant une amélioration sous anti-TNF α
- Réticence persistante des cliniciens à utiliser cette option dans la tuberculose

Table 1. Tuberculous Meningitis Cases With Paradoxical Reactions Treated With Infliximab

Case	Diagnosis at Presentation	Site of Paradoxical Reaction	TB Treatment Regimen	Other Treatment Before and After Infliximab	Infliximab Dose	Outcome
Case 1: Flinders Hospital, Adelaide, 36 y, male HIV uninfected, India ^a	Miliary TBM					fever resolution with CRP decline; improved insorium allowing weaning off the ventilator within days; term—mild cognitive deficit, require assistance with activities of daily living
Case 2: Concord Hospital, Sydney, 32 y, female HIV uninfected, China ^a	Miliary TBM					restoration of bladder function (2 wk) and mobility (3–4 wk); term—full neurological recovery
Case 3: Royal North Shore Hospital, Sydney, 55 y, female HIV uninfected, Indonesia ^a	TBM and necrotic lymphadenitis					resolution of fever and meningism; improvement in lower limb power; term—incomplete recovery with compromised sphincter function at discharge; regained mobility with ongoing improvement in lower limb power
Case 4: Westmead Hospital, Sydney, 26 y, male HIV uninfected, India ^a	PTB with involvement of brain					resolution of fever and neurological improvement (reduced pressure effects); term—regained sphincter function and mobility with ongoing improvement on rehabilitation

Patients sans immunodépression identifiée

Forme grave de TB NM

Evolution défavorable sous traitement anti-TB

Pas d'amélioration sous corticoïdes

Réponse rapidement favorable après Infliximab

Schéma d'administration variable

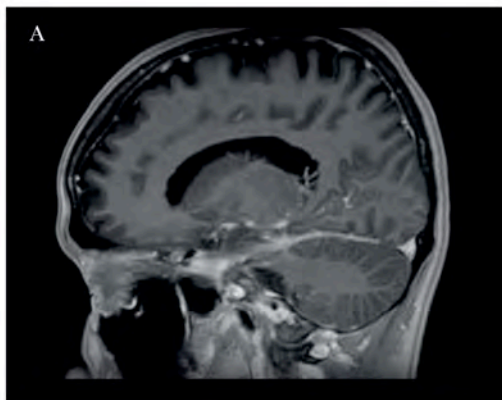
Abbreviations: amk, amikacin; bdq, edaquiline; cfz, clofazimine; CNS, central nervous system; E, ethambutol; H, isoniazid; ICP, intracranial pressure; lfx, levofloxacin; lzd, linezolid; mfx, moxifloxacin; PTB, pulmonary TB; pto, prothionamide; R, rifampicin; TB, tuberculosis; TBM, TB meningitis; Z, pyrazinamide.

Use of Infliximab to Treat Paradoxical Tuberculous Meningitis Reactions

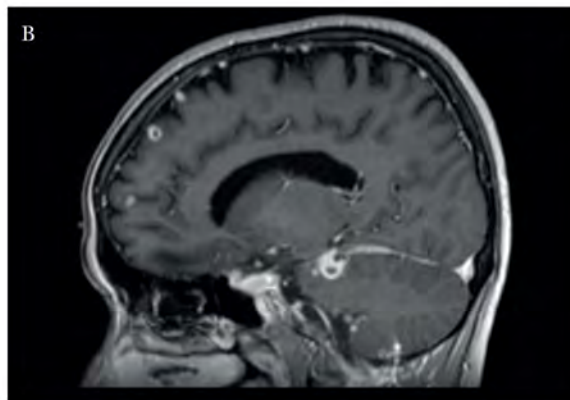
BJ Marais, E Cheong, S Fernando, S Daniel, MR Watts, LJ Berglund, SE Barry, G Kotsiou, AP Headley, RA Stapledon

Open Forum Infectious Diseases, 2020 Dec 28;8(1):ofaa604

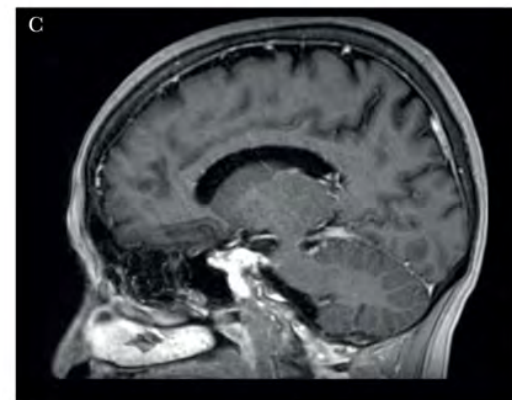
Avant traitement anti-TB



7 semaines après le début du traitement



21 semaines après le début du traitement



Paraplégie, troubles sphinctériens, paralysie du III, céphalées

Anti-TB +
CTC

Amélioration
clinique

↑Céphalées,
vomissements

Infliximab
1 dose

Amélioration
immédiate puis
rechute

Stabilisation
définitive

Infliximab 2
doses
supplémentaires

Merci pour votre attention
A l'année prochaine à Bordeaux !

