



## Recommandations et prise en charge thérapeutique des infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses

Pr Claire Andréjak  
CHU Amiens-Picardie



## Déclaration d'intérêts de 2014 à 2020

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Interventions ponctuelles : Astra Zeneca, Insmmed, GSK, Chiesi, Novartis, Pfizer
- Intérêts indirects : invitations congrès



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

**Intervenant :** ANDREJAK Claire

**Titre :** Infections à MNT

 L'orateur ne souhaite pas répondre

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

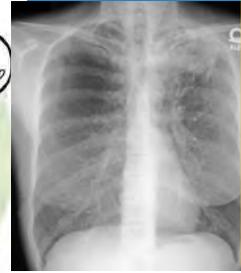
OUI  NON



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

Charles L. Daley<sup>1,2,26</sup>, Jonathan M. Iaccarino<sup>3</sup>, Christoph Lange<sup>4,5,6,7,26</sup>,  
Emmanuelle Cambau<sup>8,26</sup>, Richard J. Wallace Jr<sup>9,26</sup>, Claire Andrejak<sup>10,11</sup>,  
Erik C. Böttger<sup>12</sup>, Jan Brozek <sup>13</sup>, David E. Griffith<sup>14</sup>, Lorenzo Guglielmetti <sup>8,15</sup>,  
Gwen A. Huitt <sup>1,2</sup>, Shandra L. Knight<sup>16</sup>, Philip Leitman<sup>17</sup>, Theodore K. Marras<sup>18</sup>,  
Kenneth N. Olivier <sup>19</sup>, Miguel Santin <sup>20</sup>, Jason E. Stout <sup>21</sup>, Enrico Tortoli <sup>22</sup>,  
Jakko van Ingen <sup>23</sup>, Dirk Wagner <sup>24</sup> and Kevin L. Winthrop<sup>25</sup>

# Critères ATS/IDSA 2007/2020



- **Clinique**

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

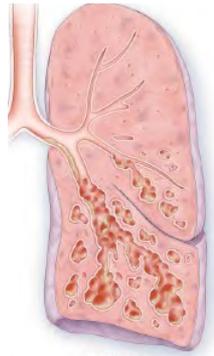
- **Microbiologie**

- Au moins deux expectorations avec culture positive (quelque soit le direct) **DISTANTS d'AU MOINS 7 à 15 JOURS**
- 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, Daley ERJ 2020

# Qui ? Quel bilan ?

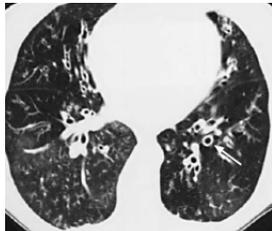
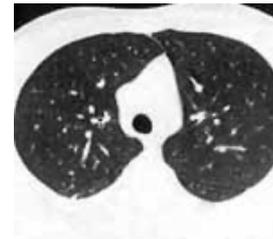
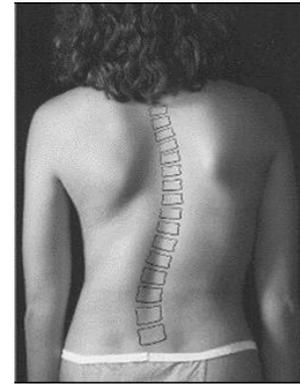
Pathologies respiratoires chroniques :  
BPCO, bronchectasies...



Bronchiectasis



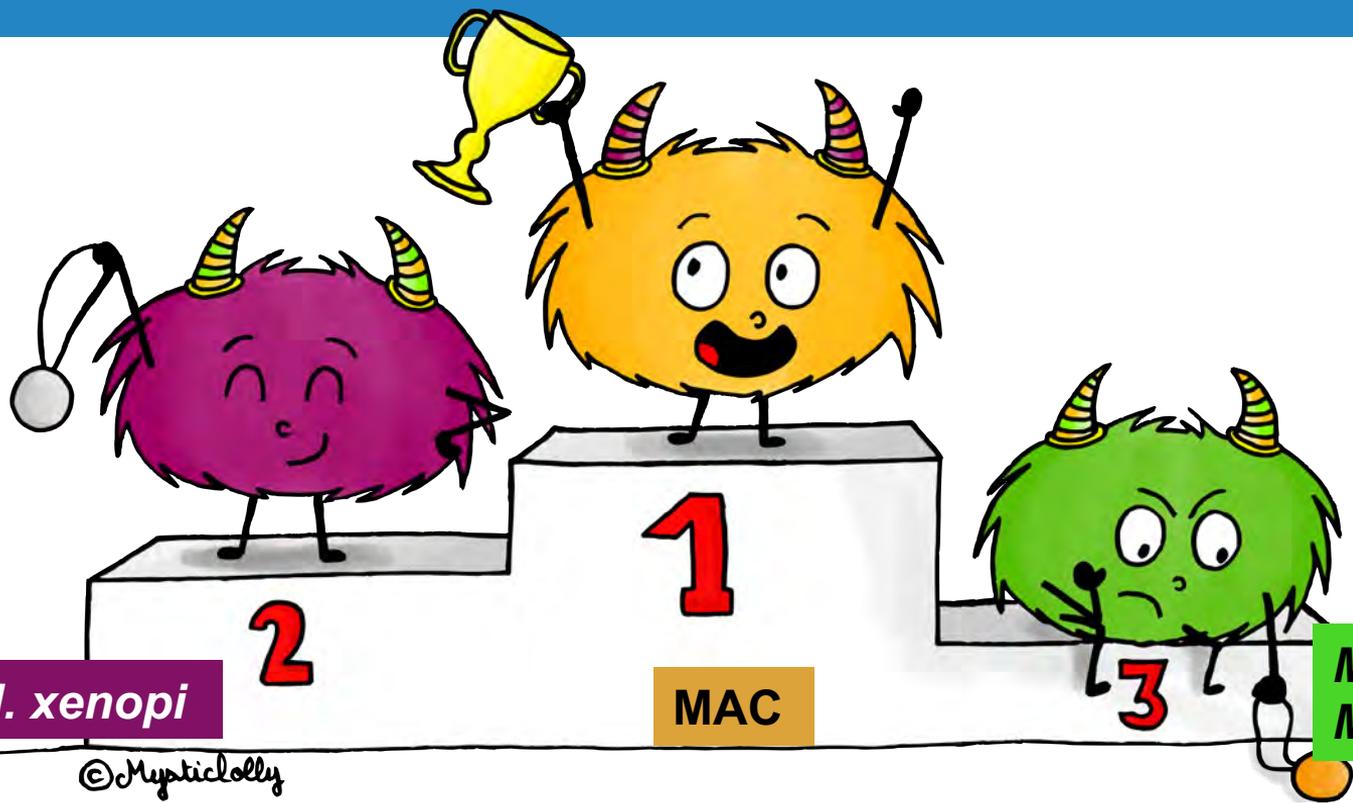
Scoliose/ déformations thoraciques/  
pathologies valvulaires



# Et si pas de cause évidente:

- NFS: avec le nombre de monocytes car si présence de monocytopénie, cela fait penser à un déficit GATA2.
- Phénotypage lymphocytaire avec les dosages de immunoglobulines (incluant IgE)
- DHR: test de l'explosion oxydative
- Présence des autoanticorps anti-IFN $\gamma$  dans le plasma





*M. xenopi*

2

1

MAC

3

*M. kansasii*  
*M. abscessus*

©Myticklolly

# 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*

# 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

# Infection à MAC

- Macrolides = molécule clé
- Clarithromycine ou azithromycine ?
  - Données chez le patient VIH avec infection disséminée



**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**

- 1 étude forme nodulo-broncheectatique: 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

# Infection à *M. kansasii*

- INH ou macrolides ?

Pas d'études comparatives

Recommandations ATS 2007 en faveur de l'isoniazide  
2 petites études qui utilisent clarithromycine à la place d'INH  
avec de bons résultats

**-> INH en première intention avec clarithromycine comme alternative**

# Infection à *M. kansasii*

- INH ou macrolides ?
- Aminosides ?

- Pas d'étude comparative
- 2 études avec ajout de streptomycine 3 fois par semaine
  - 95,5% de négativation
  - Dans une des 2 études arrêt dans 9,5% des cas

**AMINOSIDES UNIQUEMENT FORMES SEVERES EN  
DEBUT DE TRAITEMENT**

# Infection à *M. kansasii*

- INH ou macrolides ?
- Aminosides ?
- Fluoroquinolones ?

Fluoroquinolones / traitement intermittent: peu ou pas de données =  
**NON RECOMMANDE**

# Infection à *M. kansasii*

- INH ou macrolides ?
- Aminosides ?
- Fluoroquinolones ?
- Intermittent ou quotidien ?

Taux d'échec augmenté dans les traitements intermittents chez  
les patients ayant une lésion cavitaire  
Risque de sélection de mutants résistants  
**Traitement quotidien**

# Infection à *M. kansasii*

- INH ou macrolides ?
- Aminosides ?
- Fluoroquinolones ?
- Intermittent ou
- Durée ?

Pas d'étude comparative

Une étude BTS 115 patients traités 9 mois

99.4% de négativation

10% rechute/réinfection

Ahn Am Rev Respir Dis 1987

**Recommandations d'un traitement de 12 mois  
minimum**

# Infection à *M. xenopi*

- Moxifloxacine ou clarithromycine ?



Résultats de l'analyse intermédiaire CaMoMy  
Pas de différence sur les 72 premiers patients en terme d'efficacité ou  
de tolérance

**Moxifloxacine ou clarithromycine selon CI/tolérance**

# Infection à *M. xenopi*

- Moxifloxacine ou clarithromycine ?
- 3 ou 4 antibiotiques?

Peu d'études prospectives, Pas d'études avec 4 ATB  
Recommandations BTS.... Dérivées d'une analyse d'une  
étude de cohorte rétrospective  
Traitements très hétérogènes  
**Au moins 3 antibiotiques**

# Infection à *M. xenopi*

- Moxifloxacine ou clarithromycine ?
- 3 ou 4 antibiotiques?
- Amikacine?

Données sur modèle murin en faveur de l'amikacine

Andrejak C, AAC

**A proposer en IV en cas de formes sévères en début de traitement**

AKAPI pour évaluer l'intérêt de l'Arykace (PHRC 2021)

# Infection à *M. xenopi*

- Moxifloxacine ou clarithromycine ?
- 3 ou 4 antibiotiques?
- Amikacine?
- Durée de l'antibiothérapie ?

Aucune donnée disponible....

Opinion d'expert

**= au moins 12 mois après négativation des prélèvements**

# Infection à *M. abscessus*

- Macrolides ou non ?

*M. abscessus stricto sensu* :

80% R inductible, (T28)

20% S aux macrolides

*M. boletii*: toujours R aux macrolides

*M. massiliense*: toujours S aux macrolides

**Macrolides efficace uniquement pour les souches S**

**Macrolides utilisable en cas de souche avec résistance inductible, non comptés dans la multi-thérapie**

# Infection à *M. abscessus*

- Macrolides ou non ?
- Multi-thérapie ?

**Au moins 3** antibiotiques actifs si souche S aux macrolides  
**Au moins 4** antibiotiques actifs si souche R aux macrolides

# Traitement

Macrolide susceptibility pattern		Number of drugs*	Preferred drugs	Frequency of dosing
Mutational <sup>#</sup>	Inducible <sup>¶</sup>			
Resistant	Susceptible or resistant	Initial phase $\geq 4$	Intrated amikacin <i>Parenteral (choose 2-3)</i> Amikacin Imipenem (or Cefoxitin) Tigecycline <i>Oral (choose 2-3)</i> Azithromycin (clarithromycin) <sup>f</sup> Clofazimine Linezolid	Daily (3 times weekly may be used for aminoglycosides)
		Continuation phase $\geq 2$	<i>Oral/inhaled (choose 2-3)</i> Azithromycin (clarithromycin) <sup>f</sup> Clofazimine Linezolid Inhaled amikacin	

- Données in vitro, quelques case reports
- Phase initiale intensive de 3 à 12 semaines
- Phase de consolidation d'une durée variable



## *In Vitro* Activity of Bedaquiline and Delamanid against Nontuberculous Mycobacteria, Including Macrolide-Resistant Clinical Isolates

Dae Hun Kim,<sup>a</sup> Byung Woo Jhun,<sup>a</sup> Seong Mi Moon,<sup>a</sup> Su-Young Kim,<sup>a</sup> Kyeongman Jeon,<sup>a</sup> O Jung Kwon,<sup>a</sup> Hee Jae Huh,<sup>b</sup> Nam Yong Lee,<sup>b</sup> Sung Jae Shin,<sup>c,d,e</sup> Charles L. Daley,<sup>f,g</sup> Won-Jung Koh<sup>a</sup>

- Bédaquiline : CMI relativement basses pour MAC, *M. kansasii* et à moindre niveau pour *M. abscessus*
- Delamanide: CMI élevée pour MAC et *M. abscessus*, un peu moindre pour *M. kansasii*

## Preliminary Results of Bedaquiline as Salvage Therapy for Patients With Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease

Julie V. Phillee, MD; Richard J. Wallace Jr, MD, FCCP; Jeana L. Benwill, MD; Varsha Taskar, MD; Barbara A. Brown-Elliott, MS, MT(ASCP)SM; Foram Thakkar, MBBS; Timothy R. Aksamit, MD, FCCP; and David E. Griffith, MD, FCCP

- Traitement proposé chez des patients en échec thérapeutique d'infection à MAC ou *M. abscessus*
- Ayant les moyens de payer
- 10 patients (80% souches résistantes aux macrolides)
- Majorité = amélioration symptômes
- 40% amélioration radiologique, 60% diminution quantité colonies
- 50% au moins une culture négative, pas de négativation complète

# Tigécycline

Efficacy and safety of tigecycline for *Mycobacterium abscessus* disease

Yong-Soo Kwon<sup>a,b,\*</sup>, Adrah Levin<sup>b</sup>, Shannon H. Kasperbauer<sup>b,c</sup>, Gwen A. Huitt<sup>b,c</sup>,  
Charles L. Daley<sup>b,c,\*\*</sup>

**Clinical experience in 52 patients with tigecycline-containing regimens for salvage treatment of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae* infections**

Richard J. Wallace Jr<sup>1,2\*</sup>, Gary Dukart<sup>3</sup>, Barbara A. Brown-Elliott<sup>1</sup>, David E. Griffith<sup>2</sup>,  
Ernesto G. Scerpella<sup>3</sup> and Bonnie Marshall<sup>3</sup>

Molécule avec une certaine efficacité  
Problème de tolérance +++++

# Clofazimine

## Données in vitro/in vivo

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

Jakko van Ingen,<sup>a,b</sup> Sarah E. Totten,<sup>c</sup> Niels K. Helstrom,<sup>c</sup> Leonid B. Heifets,<sup>c</sup> Martin J. Boeree,<sup>d</sup> and Charles L. Daley<sup>a</sup>

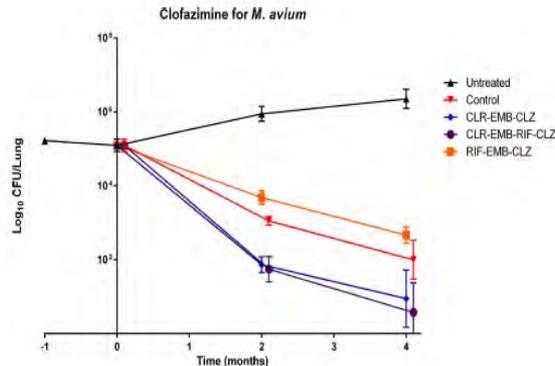
High efficacy of clofazimine and its synergistic effect with amikacin against rapidly growing mycobacteria

Gwan-Han Shen<sup>a,b,c</sup>, Bo-Da Wu<sup>a</sup>, Shiau-Ting Hu<sup>d</sup>, Chen-Fu Lin<sup>e</sup>, Kun-Ming Wu<sup>f</sup>, Jiann-Hwa Chen<sup>g,\*</sup>

Synergie clofazimine -amikacine

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

Jean-Philippe Lanoix,<sup>a,b</sup> Cédric Joseph,<sup>a,b</sup> François Peltier,<sup>a</sup> Sandrine Castelain,<sup>a,c</sup> Claire Andréjak<sup>a,d</sup>

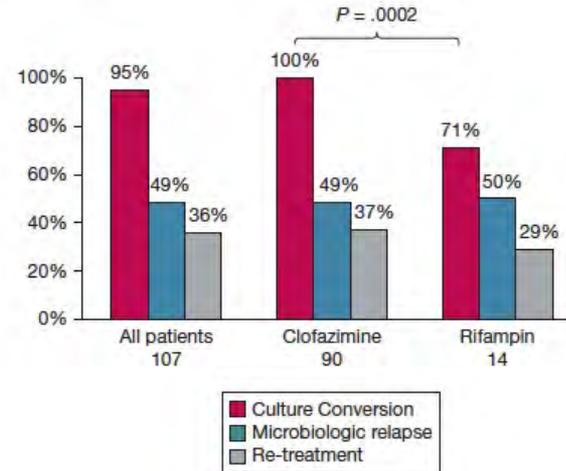


## Données in vivo

### 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 !

# Tédizolide

## Is there a role for tedizolid in the treatment of non-tuberculous mycobacterial disease?

Mike Marvin Ruth <sup>1</sup>, Valerie A. C. M. Koeken<sup>2</sup>, Lian J. Pennings<sup>1</sup>, Elin M. Svensson<sup>3,4</sup>, Heiman F. L. Wertheim<sup>1</sup>, Wouter Hoefsloot<sup>5</sup> and Jakko van Ingen <sup>1\*</sup>

### *In Vitro* and Intracellular Activity of Imipenem Combined with Tedizolid, Rifabutin, and Avibactam against *Mycobacterium abscessus*

Eva Le Run,<sup>a</sup> Michel Arthur,<sup>a</sup> Jean-Luc Mainard<sup>a,b</sup>

## Is there a role for tedizolid in the treatment of non-tuberculous mycobacterial disease?

Mike Marvin Ruth <sup>1</sup>, Valerie A. C. M. Koeken<sup>2</sup>, Lian J. Pennings<sup>1</sup>, Elin M. Svensson<sup>3,4</sup>, Heiman F. L. Wertheim<sup>1</sup>, Wouter Hoefsloot<sup>5</sup> and Jakko van Ingen <sup>1\*</sup>

### Tédizolide

CMI plus basses que linezolide

Moins de toxicité que linézolide

Bonne efficacité intracellulaire

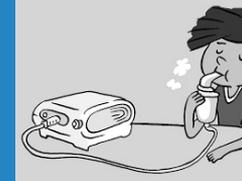
#### Activité synergique avec:

- Aminosides pour *M. abscessus* et *M. avium*
  - Ethambutol pour MAC
- Imipenem, cefoxitine et clarithromycine pour *M. abscessus*

Données uniquement in vitro et ex vivo

Pas de données chez l'homme dans ces indications

# Traitements inhalés : ALIS



## MAC

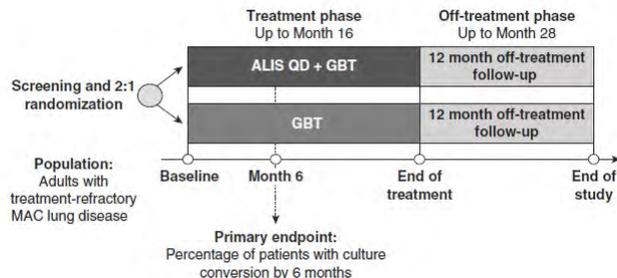
## *M. abscessus*

### Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex (CONVERT)

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

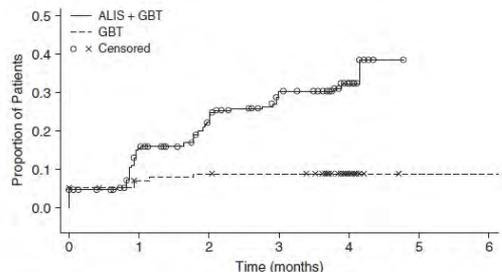
A Prospective, Open-Label, Randomized Study

Kenneth N. Olivier<sup>1</sup>, David E. Griffith<sup>2</sup>, Gina Eagle<sup>3</sup>, John P. McGinnis II<sup>3</sup>, Liza Micioni<sup>3</sup>, Keith Liu<sup>3</sup>, Charles L. Daley<sup>4</sup>, Kevin L. Winthrop<sup>5</sup>, Stephen Ruoss<sup>6</sup>, Doreen J. Addrizzo-Harris<sup>7</sup>, Patrick A. Flume<sup>8</sup>, Daniel Dorgan<sup>9</sup>, Matthias Salathe<sup>10</sup>, Barbara A. Brown-Elliott<sup>2</sup>, Renu Gupta<sup>3,11</sup>, and Richard J. Wallace, Jr.<sup>2</sup>



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

Davide Caimmi,<sup>1,2</sup> Nicolas Martocq,<sup>1</sup> Delphine Trioleyre,<sup>1</sup> Catherine Guinet,<sup>1</sup> Sylvain Godreuil,<sup>3</sup> Thomas Daniel,<sup>1</sup> and Raphael Chiron<sup>1</sup>

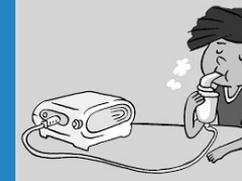


ALIS + GBT converters	11	34	53	61	65
GBT converters	6	9	10	10	10

## *M. xenopi*

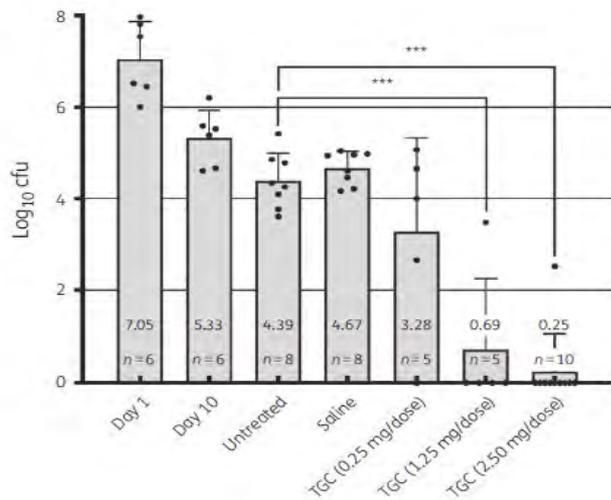
PHRC 2021

# Traitements inhalés



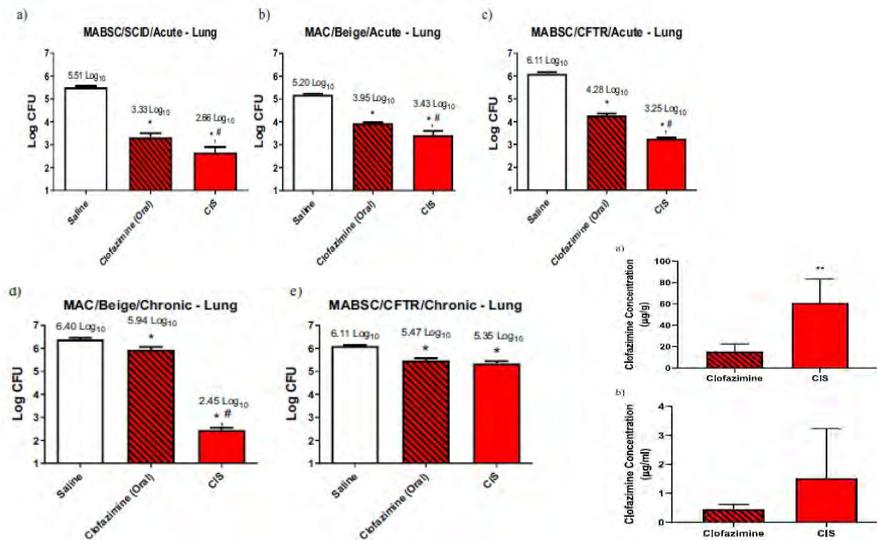
## Inhaled tigecycline is effective against *Mycobacterium abscessus* *in vitro* and *in vivo*

Cameron Pearce<sup>1</sup>, Mike M. Ruth<sup>1</sup>, Lian J. Pennings<sup>2</sup>, Heiman F. L. Wertheim<sup>2</sup>, Amanda Walz<sup>1</sup>, Wouter Hoefsloot<sup>3</sup>, Carolien Ruesen<sup>2</sup>, Juan Muñoz Gutiérrez<sup>1</sup>, Mercedes Gonzalez-Juarrero<sup>1†</sup> and Jakko van Ingen<sup>1,2†</sup>



## Clofazimine inhalation suspension for the aerosol treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections

Brandon Banaschewski<sup>a,\*</sup>, Deepshikha Verma<sup>b</sup>, Lian J. Pennings<sup>c</sup>, Matthew Zimmerman<sup>d</sup>, Qihua Ye<sup>b</sup>, Jake Gadawa<sup>b</sup>, Veronique Dartois<sup>d</sup>, Diane Ordway<sup>b</sup>, Jakko van Ingen<sup>c</sup>, Stefan Ufer<sup>a</sup>, Kevin Stapleton<sup>a</sup>, Thomas Hofmann<sup>a</sup>



# Phagothérapie

*Nat Med.* 2019 May ; 25(5): 730–733. doi:10.1038/s41591-019-0437-z.

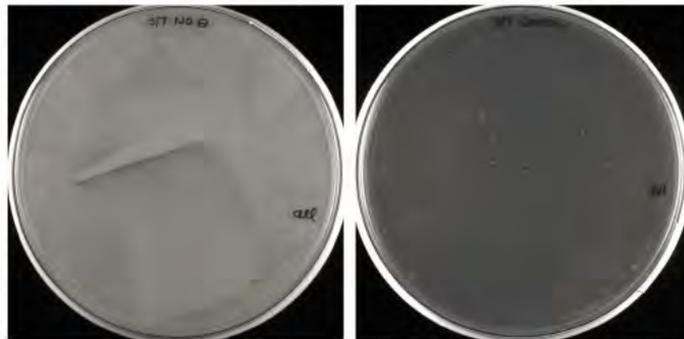
## Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug resistant *Mycobacterium abscessus*

Rebekah M. Dedrick<sup>#,1</sup>, Carlos A. Guerrero-Bustamante<sup>#,1</sup>, Rebecca A. Garland<sup>1</sup>, Daniel A. Russell<sup>1</sup>, Katrina Ford<sup>2</sup>, Kathryn Harris<sup>2</sup>, Kimberly C. Gilmour<sup>2</sup>, James Soothill<sup>2</sup>, Deborah Jacobs-Sera<sup>1</sup>, Robert T. Schooley<sup>3</sup>, Graham F. Hatfull<sup>\*,1</sup>, and Helen Spencer<sup>\*,2</sup>

published in final edited form as:

*Nat Med.* 2019 May ; 25(5): 730–733. doi:10.1038/s41591-019-0437-z.

A



GD01 without phage

GD01 with  $10^9$  each phage

# Au total

MAC

Macrolides  
Rifampicine  
Ethambutol  
± AMK

*M. xenopi*

Macrolides / Moxifloxacine  
Rifampicine  
Ethambutol  
± AMK

*M. kansasii*

Isoniazide/clarithromycine  
Rifampicine  
Ethambutol

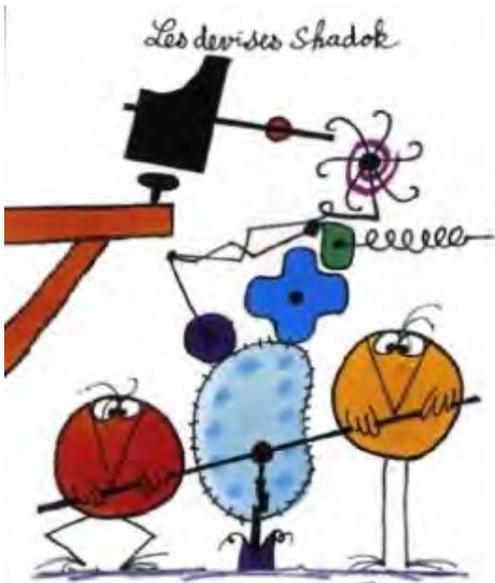
*M. abscessus*

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



POURQUOI FAIRE SIMPLE  
QUAND ON PEUT FAIRE  
COMPLIQUE ?!



ET/OU

Efficacité



Schwadr  
"THE GOOD NEWS IS WE CAN CURE YOU. THE BAD NEWS IS THE CURE IS WORSE THAN THE DISEASE."

jeudi **25** 2021  
vendredi **26**  
**novembre**

Campus Caggemini  
Les Fontaines -  
67 route de Chantilly  
Gouvilleux  
60501 Chantilly Cedex  
France

# 9<sup>es</sup> JOURNÉES du GREPI



22<sup>es</sup> JNI, Montpellier du 30/08 au 1<sup>er</sup>/09/2021