

JNI

23^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et la région Aquitaine

Palais des Congrès

du mercredi 15 juin 2022
au vendredi 17 juin 2022



Comment traiter une infection à mycobactérie non tuberculeuse?

Pr Claire ANDREJAK










Service de Pneumologie, CHU Amiens-Picardie



Conflits d'intérêt

- **Insmed (Investigateur coordonnateur pour INS 401)**

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

Charles L. Daley^{1,2,26}, Jonathan M. Iaccarino³, Christoph Lange^{4,5,6,7,26}, Emmanuelle Cambau^{8,26}, Richard J. Wallace Jr^{9,26}, Claire Andrejak^{10,11}, Erik C. Böttger¹², Jan Brozek ¹³, David E. Griffith¹⁴, Lorenzo Guglielmetti ^{8,15}, Gwen A. Huitt ^{1,2}, Shandra L. Knight¹⁶, Philip Leitman¹⁷, Theodore K. Marras¹⁸, 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

1- le diagnostic = Critères ATS/IDSA/ESCMID/ERS

- **Clinique**

- Symptomatologie pulmonaire
- RP: infiltrats, nodule, lésion excavée ou lésions multiples
- 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



2- Diagnostic posé: 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

3- Décision de traitement : choix 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

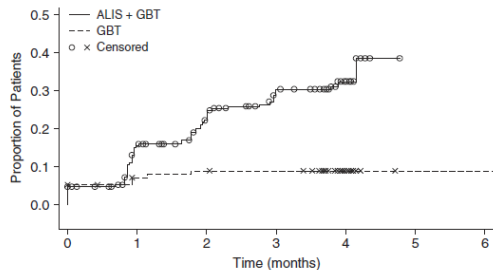
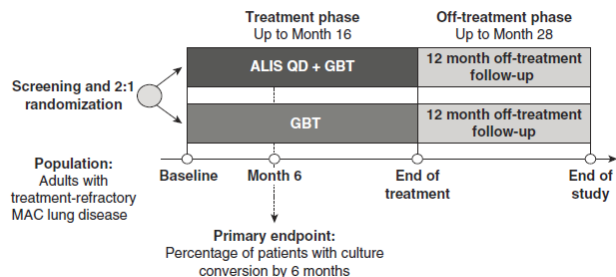
- **Quelle durée ?**
 - Étude de cohorte rétrospective:
 - Moins de 12 mois (27 patients): 22% de négativation
 - Plus de 12 mois (180 patients): 86% négativation

Wallace Chest 2014

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

23^{es} JNI, Bordeaux du 15 au 17/06/2022

- Uniquement en 2^{ème} ligne
- En cas d'échec (forme réfractaire)
- AMM dans cette indication en France

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,
mais 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 [#]	Inducible [¶]			
Resistant	Susceptible or resistant	Initial phase ≥ 4	Inhaled amikacin 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	

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



Le futur ?

Efficacy and safety of tigecycline for *Mycobacterium abscessus* disease

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

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

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



Probable intérêt de la **clofazimine**
Nécessité d'essais randomisés !

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

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

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

Tédizolide : CMI plus basses que linezolide
Moins de toxicité que linézolide
Données uniquement in vitro et ex vivo

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

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

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



Probable intérêt des antibiotiques inhalés:
ALIS: MAC ++, *M. abscessus* ? *M. xenopi* (AKAPI)
Tigécycline nébulisée: modèle murin
Clofazimine nébulisée: modèle murin

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

Au moins 12 mois après négativation



ET/OU

Efficacité



A green and blue arrow-shaped graphic pointing right, containing the text '10es JOURNÉES du GREPI'.

10^{es}
JOURNÉES
du GREPI

jeudi **24**
vendredi **25**
novembre
2022

Campus Capgemini
Les Fontaines -
67 route de Chantilly
Gouvieux
60501 Chantilly Cedex
France

