

# JNI

23<sup>es</sup> 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<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>

# 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

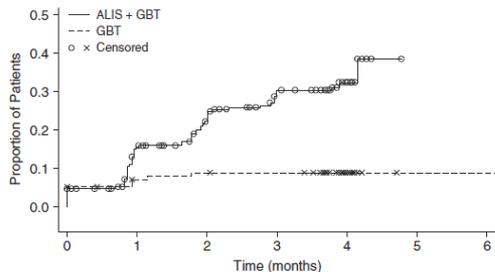
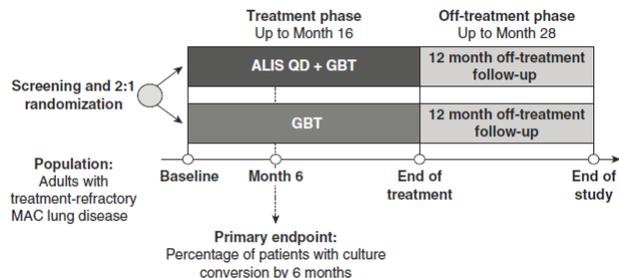
- **Quelle durée ?**
  - Étude de cohorte rétrospective:
    - Moins de 12 mois (27 patients): 22% de négativation
    - Plus de 12 mois (180 patients): 86% négativation

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<sup>es</sup> JNI, Bordeaux du 15 au 17/06/2022

- Uniquement en 2<sup>ème</sup> 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 <sup>#</sup>	Inducible <sup>¶</sup>			
Resistant	Susceptible or resistant	Initial phase $\geq 4$	Inhaled 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



# 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

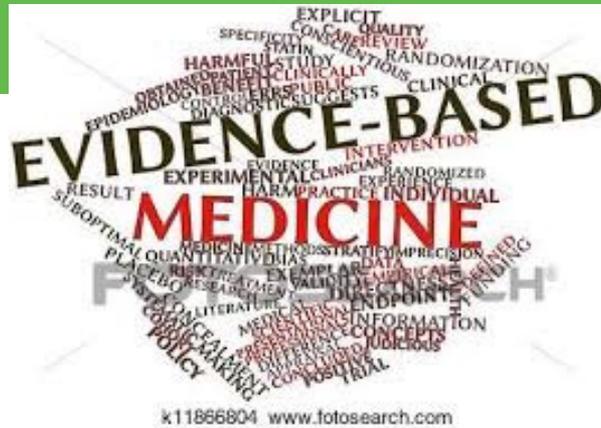
## *M. abscessus*

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<sup>es</sup>  
JOURNÉES  
du GREPI

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

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

