

26<sup>es</sup> JNi 2025  
TOURS

et la région Centre - Val de Loire VINCI



Journées Nationales d'infectiologie

du mercredi 11 juin 2025 au vendredi 13 juin 2025

Journée Nationale de Formation  
des Paramédicaux en Infectiologie

Jeudi 12 juin 2025

# Nouveautés thérapeutiques dans la prise en charge des infections pulmonaires à Mycobactéries Non Tuberculeuses

Pr Claire ANDREJAK

Pneumologie, CHU Amiens-Picardie

UR 4294 AGIR, Université Picardie Jules Verne





## Déclaration d'intérêt de 2014 à 2024

- Prise en charge pour congrès (Insmed, Astra Zeneca, Prestataires)
- PI pour des études : Insmed, Astra Zeneca, GSK, Boehringer



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

L'orateur ne  
souhaite  
pas répondre

- **Intervenant** : ANDREJAK
- **Titre** : Nouveautés thérapeutiques dans la prise en charge des infections pulmonaires à Mycobactéries Non Tuberculeuses

- 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

Recommandations actuelles

# 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,<sup>1,2</sup> Kenneth N Olivier,<sup>3</sup> Lisa Saiman,<sup>4</sup> Charles L Daley,<sup>5</sup> Jean-Louis Herrmann,<sup>6,7</sup> Jerry A Nick,<sup>8</sup> Peadar G Noone,<sup>9</sup> Diana Bilton,<sup>10</sup> Paul Corris,<sup>11</sup> Ronald L Gibson,<sup>12</sup> Sarah E Hempstead,<sup>13</sup> Karsten Koetz,<sup>14</sup> Kathryn A Sabadosa,<sup>13</sup> Isabelle Sermet-Gaudelus,<sup>15</sup> Alan R Smyth,<sup>16</sup> Jakko van Ingen,<sup>17</sup> Richard J Wallace,<sup>18</sup> Kevin L Winthrop,<sup>19</sup> Bruce C Marshall,<sup>20</sup> Charles S Haworth<sup>2</sup>

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

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

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

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>15</sup>, Gwen A. Huitt<sup>1,2</sup>, Shandra L. Knight<sup>16</sup>, Philin Leitman<sup>17</sup>, Theodore K. Marras<sup>18</sup>

# Infection à MNT: critères diagnostiques

## Critères Cliniques



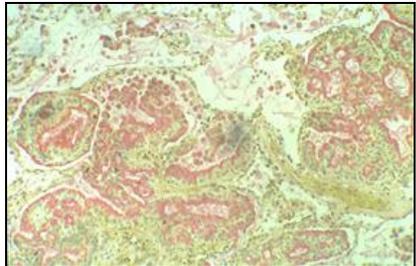
## Critères radiologiques



## Critères microbiologiques

Au moins 2 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!**

**Et EXCLUSION des DIAGNOSTICS LES PLUS PROBABLES**



# M. avium complex



- ❖ Macrolides = molécule dé
- ❖ Clarithromycine ou azithromycine ?
  - Données chez le patient VIH avec infection disséminée
  - Meilleure tolérance azithro ?
  - CLAZI !
  - Azithromycine : moins de tolérance et plus de cas d'intoxication

**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**

Modya JAC 2017

- ❖ Amikacine
- ❖ Quotidien
  - 1 étude
  - 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

# *M. kansasii*

- ❖ Sumomé « 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*
- ❖ Essentiellement patients BPCO, porteurs de DDB ou de maladies respiratoires chroniques
- ❖ Peu de données disponibles
- ❖ Molécule dé 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 complexe

- ❖ Mycobactérie à croissance rapide, de plus en plus fréquente en France
- ❖ Souvent chez des patients porteurs d'une mucoviscidose

## ❖ Résistance à l'antibiogramme

### ❖ En fait,

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

### ❖ Quelle

- Mac
- Rési

### ❖ Antibio

### ❖ Moléc

### ❖ Moléc

### ❖ Phase i

### ❖ Phase de consolidation d'une durée variable

Actualités thérapeutiques ?

# Clofazimine

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

Species	No. of isolates <sup>a</sup>	Clofazimine MIC (µg/ml)		Amikacin MIC (µg/ml)		No. eligible for synergy testing <sup>b</sup>	% of tests revealing synergy (no. of isolates with synergistic result/total no. eligible for testing)	Clofazimine-amikacin combination MICs (µg/ml)	
		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>			MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	342	≤0.5	1.0	16.0	32.0	68	82 (56/68)	≤0.5/2.0 (MIC <sub>50</sub> ), 1.0/2.0 (MIC <sub>90</sub> )	
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i>	48	≤0.5	1.0	8.0	32.0	9	67 (6/9)	≤0.5/2.0	
<i>M. chelonae</i>	57	≤0.5	1.0	8.0	16.0	5	80 (4/5)	≤0.5/2.0	
<i>M. fortuitum</i>	44	≤0.5	≤0.5	≤2.0	≤2.0	1	100 (1/1)	≤0.5/2.0	

Species	No. of isolates	Clofazimine MIC (µg/ml)		Amikacin MIC (µg/ml)		MIC in combination (µg/ml)			
		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Clofazimine		Amikacin	
MAC <sup>a</sup>	16	0.12	>0.25	8.0	>16.0	0.03	0.06	2.0	4.0
<i>M. simiae</i>	10	0.12	0.25	16.0	>16.0	0.015	0.03	2.0	4.0

Synergie clofazimine -amikacine

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>, Shiao-Ting Hu<sup>d</sup>, Chen-Fu Lin<sup>e</sup>, Kun-Ming Wu<sup>f</sup>, Jiann-Hwa Chen<sup>g\*</sup>

## 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>

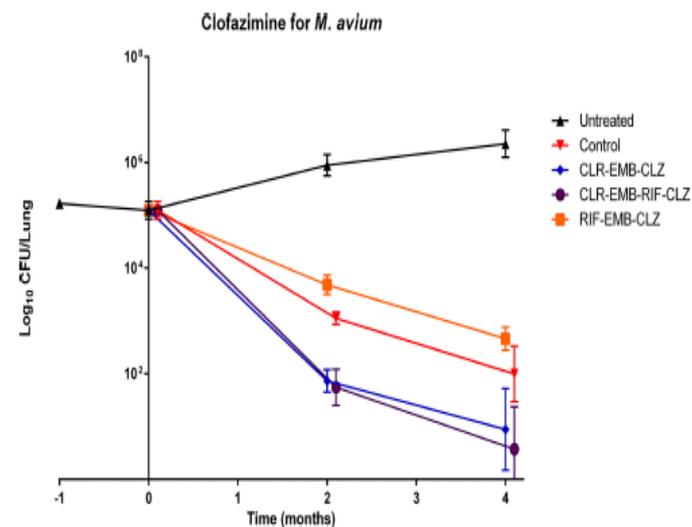
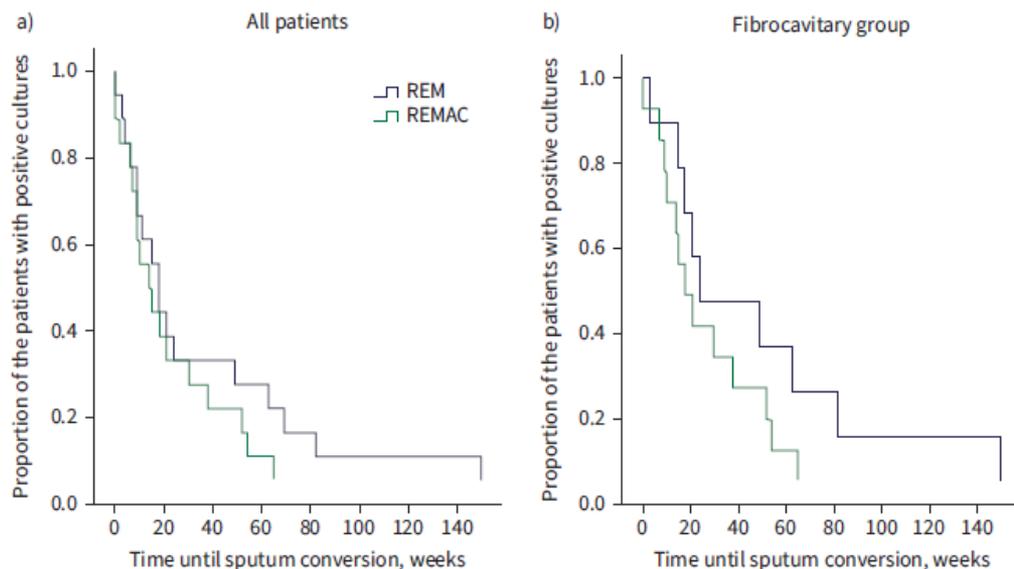


FIG 1 Lung CFU counts in BALB/c mice.

# Clofazimine ... en plus...

Treatment of severe *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease with adjunctive amikacin and clofazimine versus standard regimen alone: a retrospective study



# Et en remplacement rifampicine ?

- ❖ Safety and Efficacy of Clofazimine as an Alternative for Rifampicin in Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease Treatment: Outcomes of a Randomized Trial  
Hoelsfoot et al. Chest 2024
- ❖ Étude randomisée de non infériorité CFZ versus rifampicine
- ❖ 40 patients, 19 (AZI RIF EMB) vs 21 (CFZ RIF EMB)
- ❖ Arrêt pour EI 26% RIF vs 33% CFZ
- ❖ Plus de diarrhée dans le groupe CFZ, plus d'arthralgies dans le groupe RIF, pas de différence
- ❖ Pas de problème de QTc
- ❖ Efficacité: 58% RIF et 62% CFZ: pas de différence
- ❖ Pas de différence en terme de tolérance ou d'efficacité.
- ❖ Très faible puissance

# Clofazimine : dose de charge ?

## A loading dose of clofazimine to rapidly achieve steady-state-like concentrations in patients with nontuberculous mycobacterial disease

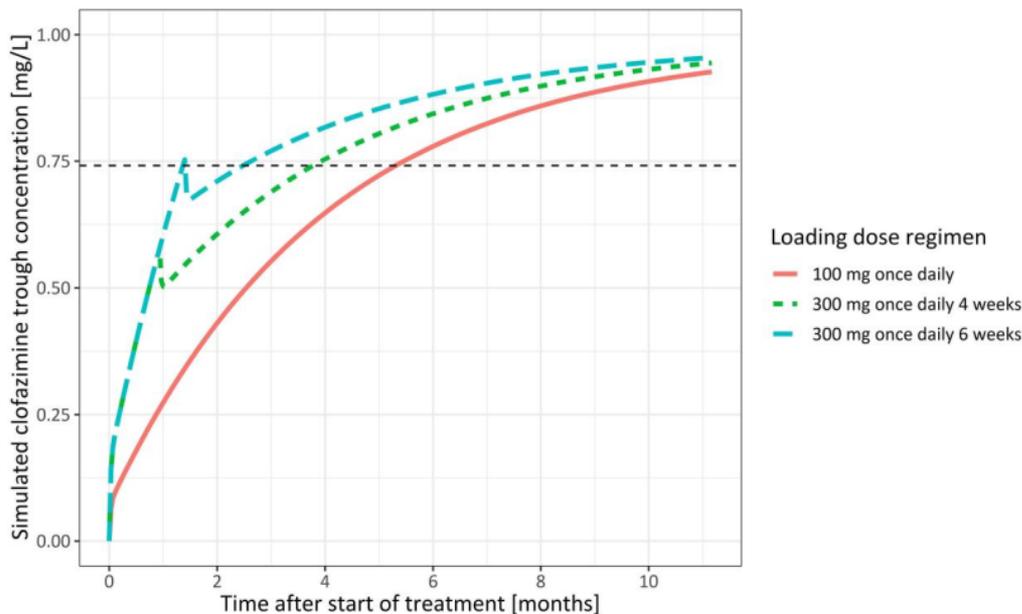


Table 3. Overview of AEs

	Period 1 (n)	Period 2 (n)
Total number of AEs	71	80
CTCAE severity grade <sup>a</sup>		
Grade 1	49	60
Grade 2	15	10
Grade $\geq 3$	7	10
AEs contributing to >5% of total number of AEs		
Gastro-intestinal	15	13
Ototoxicity	4	8
Skin-related	9	11
Elektrolyte imbalance	1	9
QTc prolongation	6	3
Hypoalbuminaemia	6	2
Other	12	19
Total number of SAEs	2	5
Unscheduled hospitalization	1	3
Prolonged hospitalization	1	
Death		2
Related to clofazimine	0	0

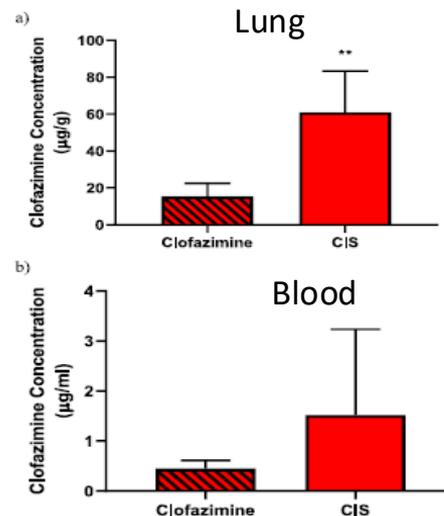
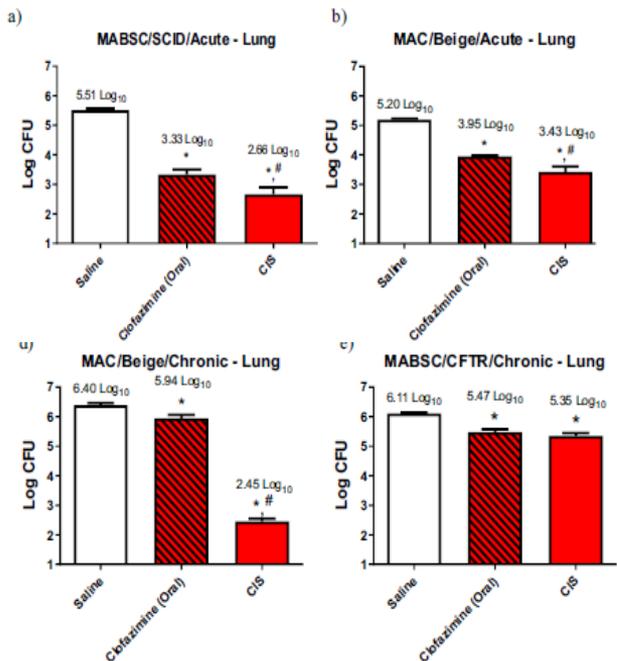
# Clofazimine inhalée: données chez la souris

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>

Journal of Cystic Fibrosis 18 (2019) 714–720



Clofazimine inhalée = peut être pour le futur!

# ICON-1: clofazimine inhalée

## ❖ Étude randomisée contre placebo

- Infection pulmonaire à MNT
- évaluation l'addition de CFZ inhalée au traitement selon les recommandations vs traitement selon les recommandations + placebo
- Critère de jugement :
  - Négativation des cultures à M6
  - QoL-B RSS
- Étude d'extension en ouvert ensuite

# Oxazolidinones

## In Vitro Activity of Oxazolidinone against Nontuberculous Mycobacteria, Including Macrolide-Resistant Clinical Isolates

Dae Hun Kim,<sup>a</sup> Su-Young Kim,<sup>a</sup> Won-Jung Koh,<sup>at</sup>  Byung Woo Jhun<sup>a</sup>

NTM species (n)	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range	MBC <sub>50</sub>	MBC <sub>90</sub>
<i>M. avium</i> (52)	Linezolid	0.5 to >64	64	64	0.5 to >64	64	64
	Sutezolid	0.25 to >64	4	16	0.25 to >64	8	16
	Delpazolid	0.5 to >64	64	64	0.5 to >64	64	64
<i>M. intracellulare</i> (45)	Linezolid	2 to 64	32	64	2 to 64	32	64
	Sutezolid	0.25 to 32	4	4	0.25 to 32	4	8
	Delpazolid	2 to 64	32	64	2 to 64	32	64
<i>M. kansasii</i> (45)	Linezolid	0.5 to >64	2	2	0.5 to >64	2	4
	Sutezolid	$\leq 0.0625$ to >64	0.125	0.25	$\leq 0.0625$ to >64	0.25	0.5
	Delpazolid	2 to >64	4	4	2 to >64	8	8
<i>M. abscessus</i> (47)	Linezolid	0.5 to 64	4	8	4 to 64	64	64
	Sutezolid	0.5 to >64	2	8	2 to >64	32	64
	Delpazolid	0.5 to 64	2	4	4 to 64	32	64
<i>M. massiliense</i> (50)	Linezolid	0.5 to 16	4	8	2 to 64	8	32
	Sutezolid	0.5 to 16	2	4	1 to 64		
	Delpazolid	0.5 to 16	2	4	2 to 64		

Grande variabilité ?  
Difficultés sur évaluation  
sensibilité...

**TABLE 2** MIC and MBC values for linezolid, sutezolid, and delpazolid in macrolide-resistant clinical NTM isolates

NTM species (n)	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range	MBC <sub>50</sub>	MBC <sub>90</sub>
<i>M. avium</i> (10)	Linezolid	2 to 64	32	32	2 to 64	32	64
	Sutezolid	0.25 to 8	4	4	0.5 to 8	4	8
	Delpazolid	1 to 64	32	64	2 to >64	64	>64
<i>M. intracellulare</i> (16)	Linezolid	$\leq 0.0625$ to 64	32	64	$\leq 0.0625$ to 64	32	64
	Sutezolid	0.125 to 8	2	4	0.125 to 8	4	8
	Delpazolid	0.125 to 64	32	64	0.5 to 64	64	64
<i>M. abscessus</i> (12)	Linezolid	0.25 to 32	1	4	2 to 64	8	16
	Sutezolid	0.25 to 32	1	4	1 to 64	4	8
	Delpazolid	0.25 to 8	1	8	4 to 64	4	16
<i>M. massiliense</i> (18)	Linezolid	1 to 16	2	8	2 to 64	8	32
	Sutezolid	0.5 to 8	2	4	2 to 16	4	16
	Delpazolid	0.5 to 32	1	4	2 to 64	8	32

# Tedizolide

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

April 2019 Volume 63 Issue 4 e01915-18

Antimicrobial Agents and Chemotherapy

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

Petit effet synergique entre tedizolide et imipenem  
Synergie augmentée quand association avec avibactam et rifabutine

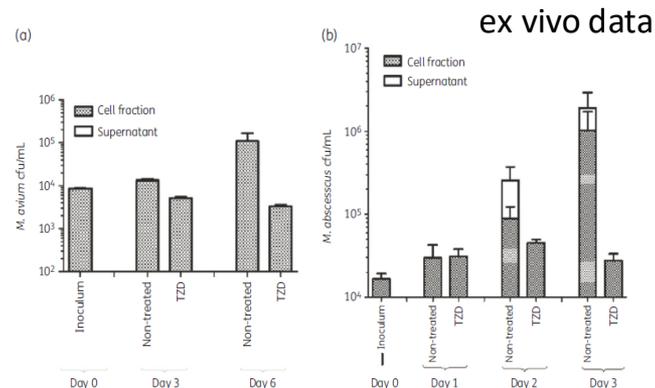
Is there a role for tedizolid in the treatment of non-tuberculous mycobacterial disease?

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>

Combination	<i>M. abscessus</i> (n=5)		<i>M. fortuitum</i> (n=1)	<i>M. peregrinum</i> (n=1)	<i>M. chelonae</i> (n=1)
	average FICI	range (min-max)	FICI	FICI	FICI
Tedizolid/clarithromycin	0.53	0.28-0.625	0.75	1	1
Tedizolid/cefoxitin	0.81	0.56-1	0.375	0.625	0.5
Tedizolid/figocycline	1.01	0.56-1.25	1	0.375	0.625
Tedizolid/amikacin	0.75	0.56-1	0.75	0.5	0.75

Combination	MAC (n=4)	
	average FICI	range (min-max)
Tedizolid/clarithromycin	1	0.75-1.25
Tedizolid/rifampicin	1.25	0.5-2.5
Tedizolid/ethambutol	0.72	0.5-1
Tedizolid/amikacin	0.81	0.5-1
Tedizolid/minocycline	0.78	0.625-1

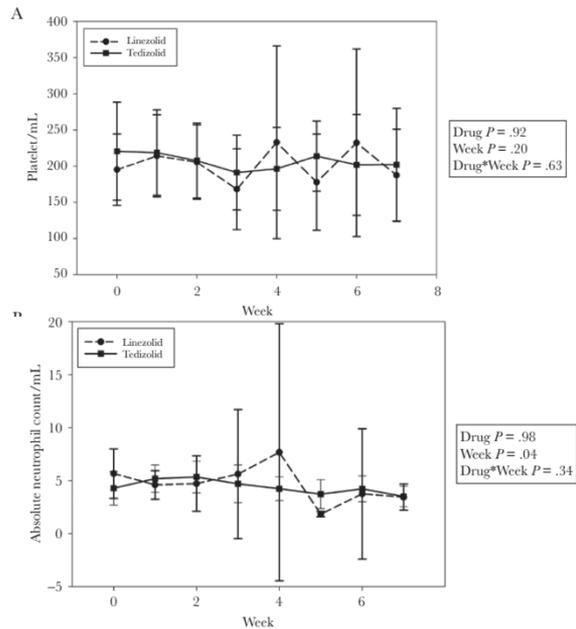


**Tedizolide**  
 CMI plus basse que linezolide  
 Toxicité plus limitée que linezolide  
 Bonne efficacité intracellulaire  
**Synergie avec**  
 Aminosides pour *M. abscessus* et *M. avium*  
 - Ethambutol pour MAC  
 - Imipenem, cefoxitine et clarithromycine pour *M. abscessus*  
 - Seulement données in vitro et ex vivo disponibles

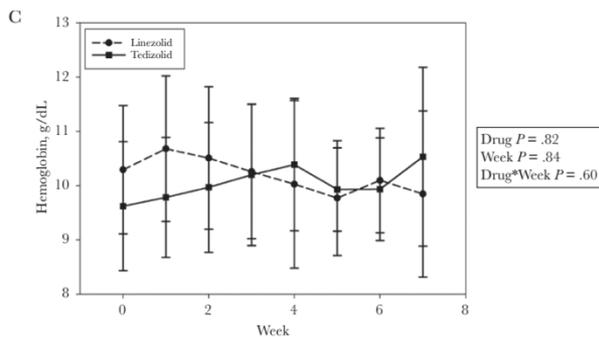
# Tedizolide (2) : une seule étude chez l'homme

## Tedizolid vs Linezolid for the Treatment of Nontuberculous Mycobacteria Infections in Solid Organ Transplant Recipients

Yi Kee Poon,<sup>1</sup> Ricardo M. La Hoz,<sup>2,3</sup> Linda S. Hynan,<sup>3</sup> James Sanders,<sup>1,2</sup> and Marguerite L. Monogue<sup>1,2</sup>



Objectif = évaluation de la tolérance hématologique- 7 semaines



**Table 2. Nonhematological Adverse Effects and Discontinuation of Therapy**

Treatment Group	Linezolid (n = 9)	Tedizolid (n = 15)
Nonhematological adverse effects, No. (%)	0 (0)	1 (7)
Gastrointestinal effects (nausea and/or vomiting)	0 (0)	1 (7)
Peripheral neuropathy	0 (0)	0 (0)
Serotonin syndrome	0 (0)	0 (0)
Discontinuation of therapy, No. (%)	4 (44)	5 (33)
Discontinuation due to ADEs	2 (22)	3 (20)
Discontinuation due to non-ADEs	2 (22)	2 (13)
Deceased	0 (0)	1 (7)
Loss to follow-up	1 (11)	0 (0)

Abbreviations: ADEs, adverse drug events; ANC, absolute neutrophil count; Hgb, hemoglobin; PLT, platelet.

# Delpazolide

- ❖ Infection à *M. abscessus* réfractaire
  - Phase 2a
  - Comparaison efficacité et tolérance
  - Delpazolide en plus du traitement classique
  - Pas de précision sur le design/méthodologie
  - Pas de précision sur le nombre de patients
  
- ❖ A suivre.....

# Tigecycline

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>

Respiratory Medicine 158 (2019) 89–91

❖ Etude rétrospective, 35 patients:

- Faible taux de négativation (17%)
- Amélioration clinique 86.2%
- Amélioration radiologique 59.3%
- Toxicité ++
- Arrêt du traitement du fait de toxicité dans 57.1% après une durée médiane de 56.5 jours

Tigecycline = toxicité

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>

## Et la voie inhalée ?

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

Camron Pearce<sup>1</sup>, Mike M. Ruth<sup>2</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>2†</sup>

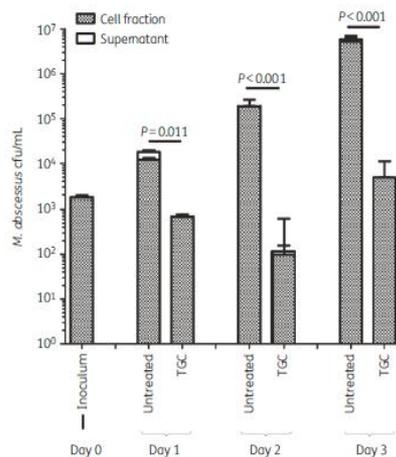
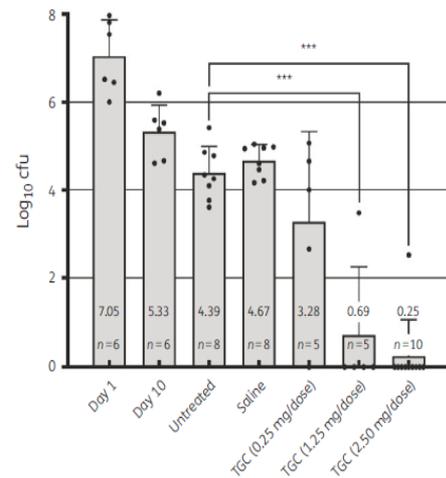


Figure 1. Intracellular activity of tigecycline against *M. abscessus* CIP104536. TGC, tigecycline.



J Antimicrob Chemother 2020; 75: 1889–1894

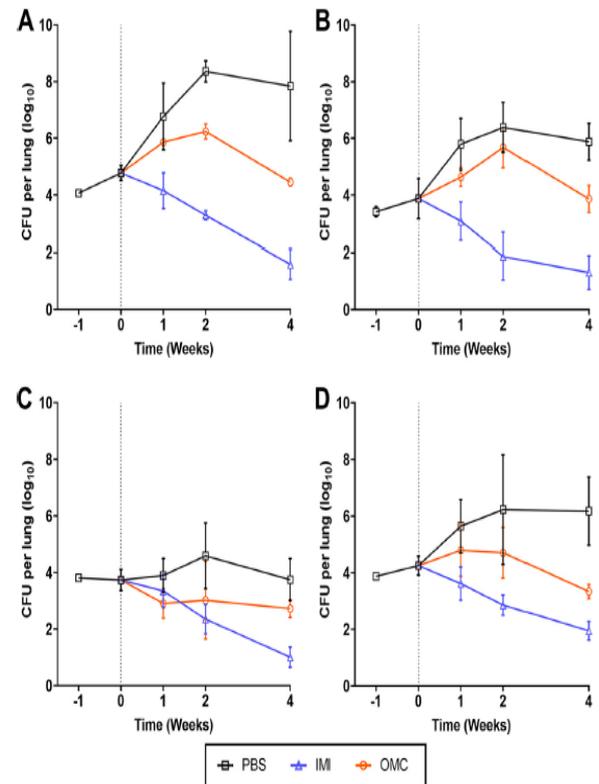
Tigécycline inhalée: peut être pour le futur !

# Omadacycline: données sur modèle murin

## Potency of Omadacycline against *Mycobacteroides abscessus* Clinical Isolates *In Vitro* and in a Mouse Model of Pulmonary Infection

Danielle A. Nicklas,<sup>a</sup> Emily C. Maggioncalda,<sup>a</sup> Elizabeth Story-Roller,<sup>a</sup> Benjamin Eichelman,<sup>a</sup> Chavis Tabor,<sup>a</sup> Alisa W. Serio,<sup>b</sup> Tiffany R. Keepers,<sup>b</sup> Surya Chitra,<sup>b</sup> Gyanu Lamichhane<sup>a</sup>

MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) against isolate of <sup>a</sup> :							
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>							
Drug <sup>b</sup>	ATCC 19977	M9501	M9503	M9507	M9513	M9522	M9525
OMC	0.375	0.25	0.125	0.5	0.25	0.25	0.375
TGC	0.125	0.25	0.06	0.25	0.093	0.188	0.188
AMK	16	16	16	>256	8	16	>256
CLR	1	$\leq 0.06$	0.25	4	0.75	0.5	8
AZM	16	0.5	16	32	24	8	64
IMI	<u>24</u>	<u>16</u>	<u>24</u>	<u>24</u>	<u>24</u>	<u>24</u>	<u>24</u>



# Omadacycline chez l'homme

## Long-term Safety and Tolerability of Omadacycline for the Treatment of *Mycobacterium abscessus* Infections

Christina M. Mingora,<sup>1,2</sup> Wendy Bullington,<sup>1</sup> Paige E. Faasualie,<sup>2</sup> Adrah Levin,<sup>3</sup> Gabriella Porter,<sup>4</sup> Ryan Stadnik,<sup>5</sup> Cara D. Varley,<sup>5</sup> Doreen Addrizzo-Harris,<sup>4</sup> Charles L. Daley,<sup>3</sup> Kenneth N. Olivier,<sup>2</sup> Kevin L. Winthrop,<sup>5,6</sup> Susan E. Dorman,<sup>1</sup> and Patrick A. Flume<sup>1</sup>

### Rationale for use of omadacycline<sup>a</sup>

Initial therapy	13 (11.1)
Transition from intravenous therapy	54 (46.2)
Addition to regimen for treatment of refractory disease	37 (31.6)
Intolerance to other NTM therapy	28 (23.9)

Subspecies and Susceptibility	No. (%)
Subspecies of <i>Mycobacterium abscessus</i> (N = 117)	
<i>abscessus</i>	58 (49.6)
<i>massiliense</i>	11 (9.4)
<i>bolletii</i>	2 (1.7)
Not identified	46 (39.3)
Susceptibility to macrolides	
Confirmed susceptibility to macrolide	15 (21.4)
Inducible macrolide resistance present	55 (78.6)
Susceptibility to other key antimicrobials, MIC, median (range)	
Susceptibility to amikacin	16 (2–64)
Susceptibility to tigecycline	1 (0.06–4)

Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated. Subspecies identification and reported susceptibility to macrolides (n = 70), amikacin (n = 85), and tigecycline (n = 80) are reported for subjects in whom data were available.

Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration.

## Étude de cohorte rétrospective 117 patients

Characteristic	No. (%)
Duration of treatment, mo	
Median	8
Range	0.25–33
Interquartile range	4–15
Dose of omadacycline	
150 mg daily	4 (3.4)
300 mg daily	112 (95.7)
Unspecified	1 (<1)
Rationale for use of omadacycline <sup>a</sup>	
Initial therapy	13 (11.1)
Transition from intravenous therapy	54 (46.2)
Addition to regimen for treatment of refractory disease	37 (31.6)
Intolerance to other NTM therapy	28 (23.9)
Patients who discontinued therapy during study period	60 (51.3)
Reason for discontinuation, No. (% of total treated, N = 117)	
Completion of planned therapy	20 (17.1)
Adverse event or intolerance	23 (19.7)
Cost	7 (6.0)
Death (not related to NTM infection or treatment)	4 (3.4)
Other <sup>b</sup>	6 (5.1)

Adverse Event	No. (%)
Any reported AE during study period	
AE directly attributed to omadacycline	35 (29.9)
AE present but relation to omadacycline unknown	9 (7.7)
AE present but not related to omadacycline	2 (1.7)
AEs attributed to omadacycline <sup>a</sup>	
Nausea with or without vomiting	25 (21.4)
Abnormal hepatic function (transaminitis <sup>b</sup> or hyperbilirubinemia)	3 (2.6)
Anemia	2 (1.7)
Headache	2 (1.7)
Rash	2 (1.7)
Diarrhea	1 (<1)
Dizziness	1 (<1)
Eosinophilia	1 (<1)
Esophagitis	1 (<1)
Leukopenia	1 (<1)
Thrombocytopenia	1 (<1)
Visual changes (blurred vision)	1 (<1)

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

# Données long terme, étude de cohorte

Long-term evaluation of clinical success and safety of omadacycline in nontuberculous mycobacteria infections: a retrospective, multicenter cohort of real-world health outcomes

Antimicrobial Agents and Chemotherapy

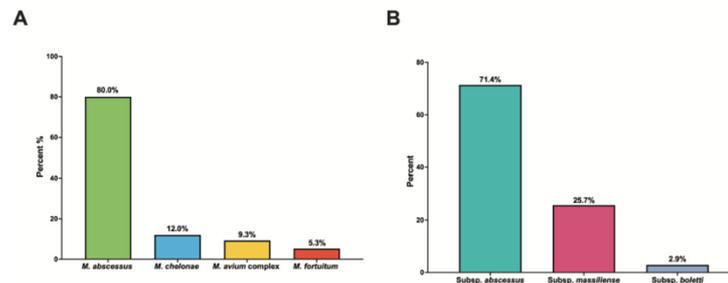
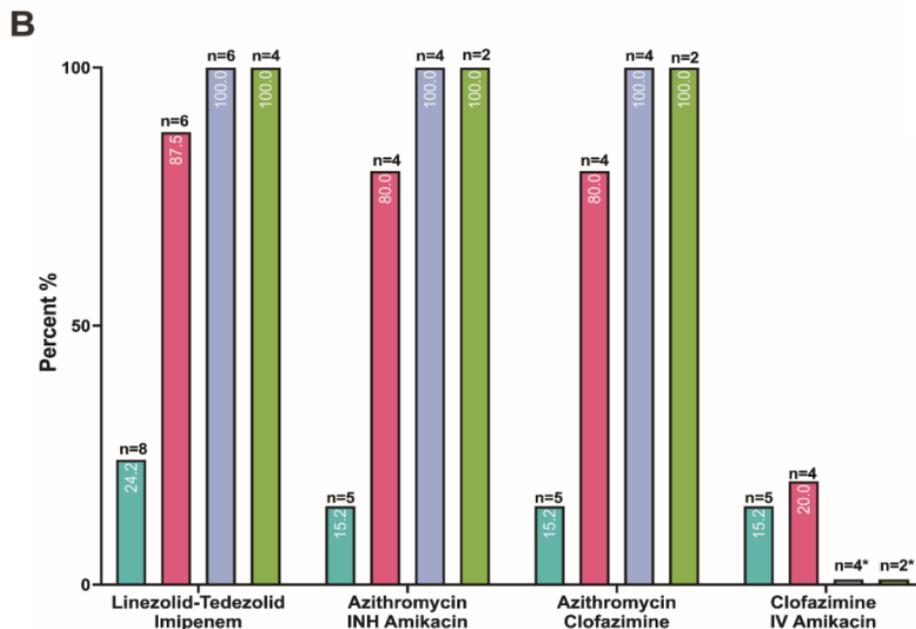


TABLE 4 Clinical outcomes

Outcomes	3 mo (n = 75)	6 mo (n = 61)	12 mo (n = 54)
Clinical success	60 (80.0)	48 (78.7)	41 (76.0)
Absence of microbiological recurrence	67 (89.3)	55 (80.2)	47 (87.0)
Clinician evaluated clinical improvement	66 (88.0)	56 (91.8)	47 (87.0)
Omadacycline continuity (no switch for failure/AE)	72 (96.0)	58 (95.1)	50 (92.6)
Survival	75 (100.0)	60 (98.4)	52 (96.3)
Imaging improvement	(n = 30) 18 (60.0)	(n = 28) 18 (64.3)	(n = 22) 15 (68.2)
Culture conversion (≥2 consecutive negative cultures) (n = 52)	43 (82.7)		
Time to culture conversion, median (IQR), mo	5 (2–11.5)		

\*Data reported as n (%), unless otherwise specified; OMC, omadacycline; AE, adverse event; IQR, interquartile range.

# Omadacycline étude de phase 2



## Présentation à l'ATS 2025

- étude de phase 2, exploratoire, comparant l'omadacycline en monothérapie à un placebo pendant 3 mois
- Infection à *M. abscessus*
- critère de jugement principal = amélioration clinique, via un score de symptômes à J84
- 64 patients (68% de femmes), dont 41 dans le groupe omadacycline
- quasiment 35% des patients avaient une co-infection à *M. avium* complex.
- En terme d'amélioration des symptômes : pas de différence significative (34 vs 20% $p=0,21$ )
- Amélioration et/ou « absence de détérioration clinique », 34.1% versus 12% dans le groupe placebo  $p=0.045$
- Négativations plus fréquentes des prélèvements (56.4% vs 29.2% des patients avec au moins 1 culture négative à J84,  $p=0.035$ )
- Bonne tolérance de l'omadacycline
- Nausées = principal effet indésirable
- Aucune souche résistante à l'omadacycline

# Bedaquiline

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

Julie V. Philley, 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

- **Proposée à des patients en échec de traitement pour to MAC ou *M. abscessus***
  - Capable de payer la bedaquiline
  - 15 patients sélectionnés parmi lesquels 10 ont obtenu la bedaquiline
  - Tous déjà sous traitement depuis 1 à 8 ans quand BDQ obtenue
  - 80% de souches résistantes aux macrolides
- Dans la majorité des cas: amélioration des symptômes
  - 40% amélioration radiologique
  - 50% avec au moins 1 culture négative, pas de négativation complète des prélèvements
  - 60% avec toxicité, essentiellement nausées
  - Pas de toxicité cardiaque

# Bedaquiline: étude randomisée

- ❖ Infection à MAC réfractaire (Japon)
  - Phase II/III
  - BDQ+CLA+ EMB vs RIF+CLA+ EMB
  - Efficacité microbiologique à M6
  - Tolérance
  - Non débutée
  
- ❖ Etude FORMAT, Australie
  - *M. abscessus*
  - Étude plateforme

# Association bêta-lactamines/inhibiteurs

## Dual $\beta$ -lactam therapy to improve treatment outcome in *Mycobacterium abscessus* disease

Marta Pozuelo Torres, Jakko van Ingen\*

Imipenem	X							
Faropenem		X						
Tebipenem			X					
Ceftazidim				X				
Ceftaroline					X			
Cefuroxime						X		
Cefoxitin							X	
Amoxicillin								X
Avibactam								
Relebactam								
Nacubactam								
Zidebactam								
	Imipenem	Faropenem	Tebipenem	Ceftazidim	Ceftaroline	Cefuroxime	Cefoxitin	Amoxicillin

Tebipenem-avibactam: en développement forme orale  
 Imipenem relebactam : moins de synergie mais disponible  
 Synergie amoxicilline-relebactam  
 Synergie cefoxitine-imipenem  
 Synergie ceftaroline-avibactam  
 Données in vitro/in vivo

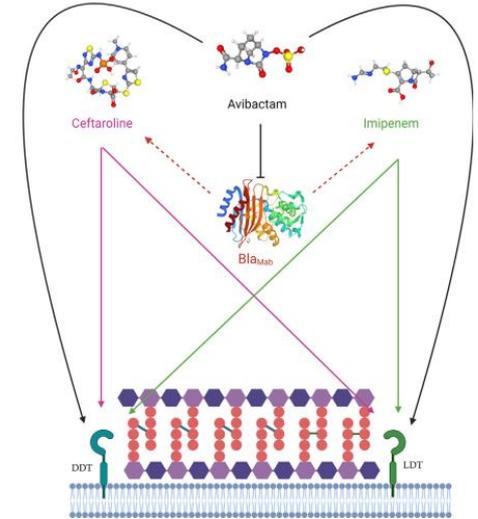


Fig. 2. Overview of targets of  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. Bla<sub>Mab</sub>, *M. abscessus*  $\beta$ -lactamase; DDT, D,D-transpeptidases; LDT, L,D-transpeptidases. Inspired by [3] and made using BioRender.

# Epetraborole

## ❖ Aminométhyl benzoxaborole

### In vitro susceptibility of 147 international clinical *Mycobacterium abscessus* isolates to epetraborole and comparators by broth microdilution

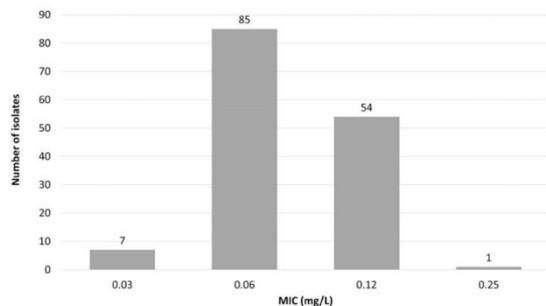


Figure 1. Epetraborole MIC distribution for 147 clinical *M. abscessus* isolates.

Table 1. Epetraborole MIC distribution against *M. abscessus* stratified by subspecies, resistance phenotype and morphotype

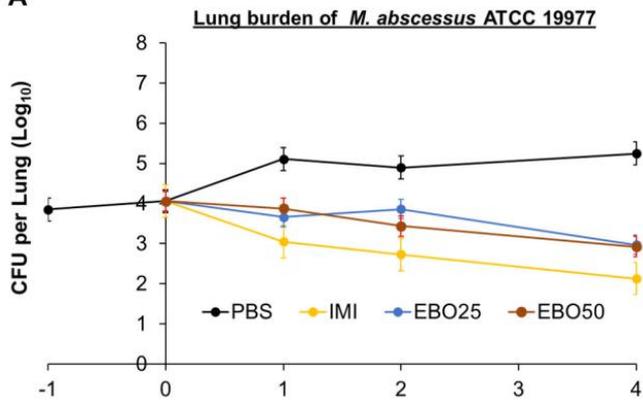
	Number (%) of isolates inhibited by specific MIC (mg/L) of:			
	0.03	0.06	0.12	0.25
All (n=147)	7 (4.8)	85 (57.8)	54 (36.7)	1 (0.7)
Subspecies and phenotypes				
<i>abscessus</i> (n=101)	3 (3)	58 (57.4)	39 (38.6)	1 (1)
<i>bolletii</i> (n=6)	0 (0)	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0)
<i>massiliense</i> (n=40)	4 (10)	22 (55)	14 (35)	0 (0)
Amikacin resistant, MIC ≥ 64 mg/L (n=18)	1 (5.6)	7 (61.1)	5 (27.8)	1 (5.6)
Clarithromycin resistant, MIC ≥ 8 mg/L (n=95)	3 (3.2)	53 (55.8)	38 (40.0)	1 (1.1)
Inducible resistance (n=73)	2 (2.7)	43 (58.9)	27 (37.0)	1 (1.4)
Constitutive resistance (n=22)	1 (4.5)	10 (45.5)	12 (50)	0 (0)
Amikacin and clarithromycin resistant (n=10)	1 (10)	5 (50)	3 (30)	1 (10)
Smooth morphology (n=60)	3 (5)	40 (66.7)	17 (28.3)	0 (0)
Rough morphology (n=87)	4 (4.6)	45 (51.7)	37 (42.5)	1 (1.2)

Susceptibility interpretations were according to CLSI (CLSI supplement M24S, 2023).

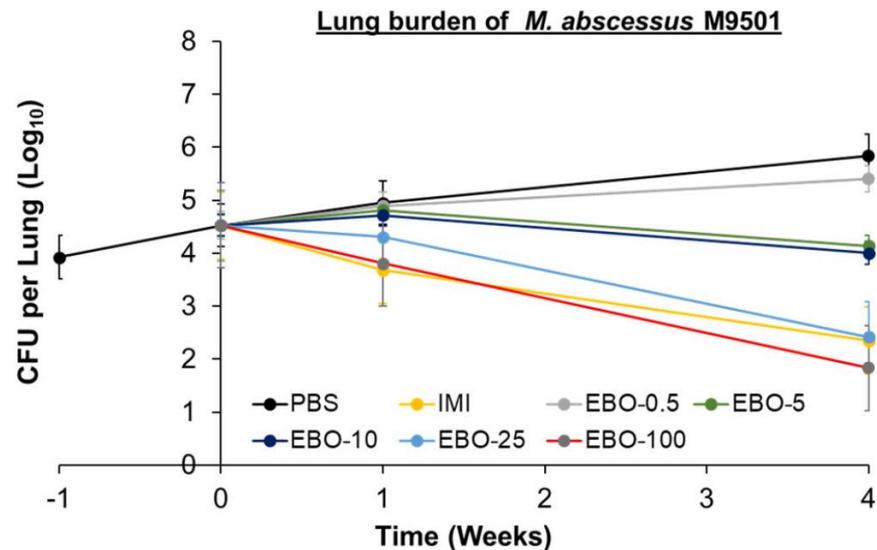
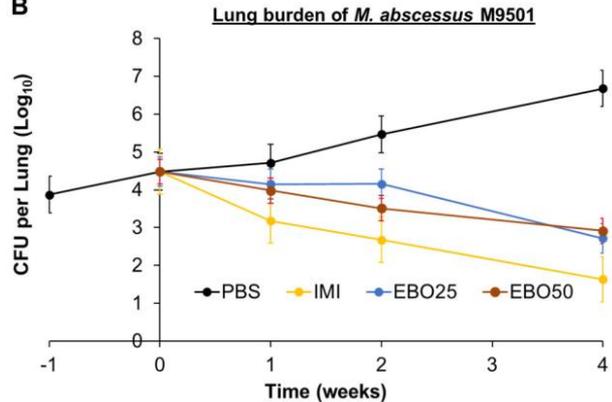
# Efficacy of epetraborole against *Mycobacteroides abscessus* in a mouse model of lung infection

Binayak Rimal,<sup>1</sup> Christopher K. Lippincott,<sup>1,2</sup> Chandra M. Panthi,<sup>1</sup> Yi Xie,<sup>1</sup> Tiffany R. Keepers,<sup>3</sup> MRK Alley,<sup>3</sup> Gyanu Lamichhane<sup>1,2</sup>

A



B



# Epetraborole : Étude randomisée en cours ...MAC!

## ❖ Infection à MAC réfractaire

### ❖ Phase 2 :

- 80 patients randomisés
- 40 patients recevant epetraborole et 40 patients recevant placebo
- Évaluation Clinique

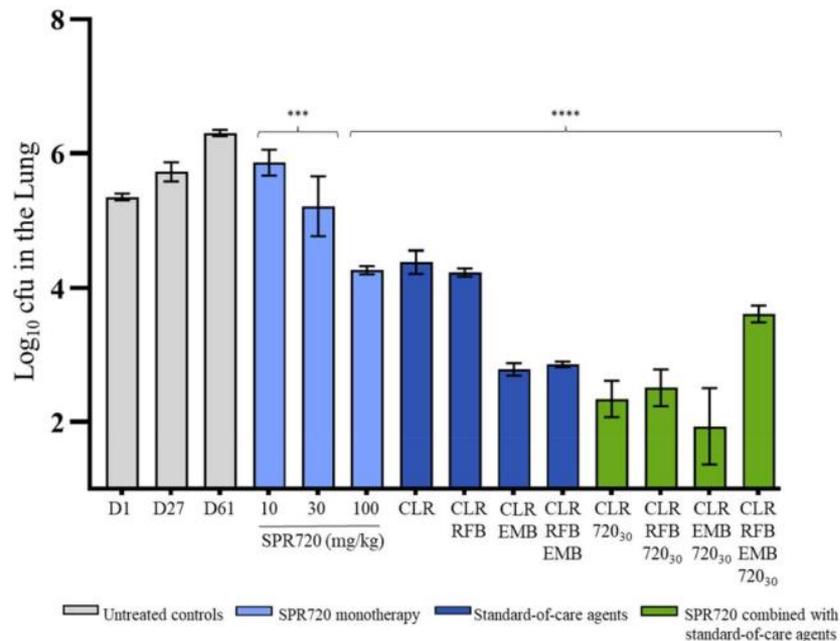
### ❖ Phase 3

- Étude de supériorité, multicentrique randomisée
- Traitement classique + epetraborole vs traitement classique + placebo
- 234 patients prévus, ratio 2:1 (156 epetraborole vs 78 placebo)
- Évaluation microbiologique, Clinique, tolérance et pharmacocinétique
- Double aveugle maintenu jusqu'au bout (sauf si culture positive M6)
- Durée de traitement = 12 mois après négativation

# SPR720

## Efficacy of SPR720 in murine models of non-tuberculous mycobacterial pulmonary infection

Nicole Cotroneo<sup>1</sup>, Suzanne S. Stokes<sup>1</sup>, Michael J. Pucci<sup>1</sup>, Aileen Rubio<sup>1</sup>, Kamal A. Hamed <sup>1</sup> and Ian A. Critchley <sup>1\*</sup>



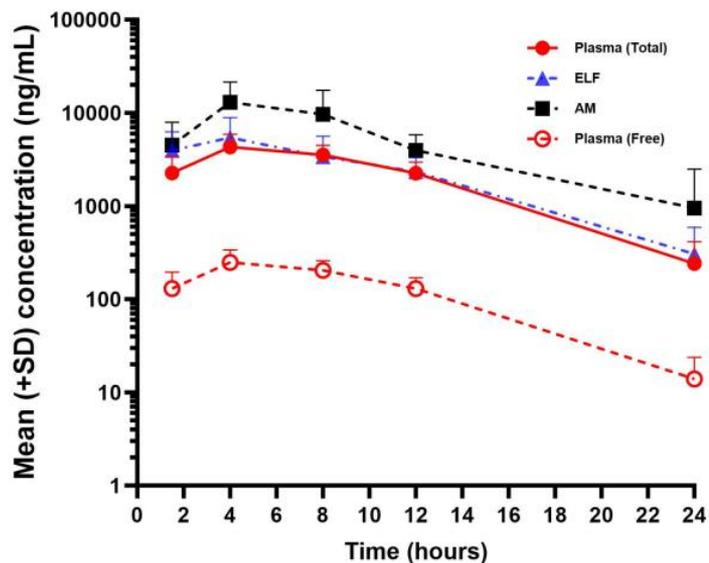
**Table 1.** Anti-mycobacterial activity of SPR719 against clinical isolates of MAC and *M. abscessus* collected from diverse specimen sources from patients in the USA and Japan between 2015 and 2018

Organism	Phenotype <sup>a</sup>	n	SPR719 MIC (mg/L)		
			Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
MAC	All	105	0.002–4	1	2
	Amikacin resistant <sup>b</sup>	6	0.25–2	NA	NA
	Clarithromycin resistant	10	0.5–2	1	2
	Linezolid resistant	51	0.12–2	1	2
	Moxifloxacin resistant	47	0.12–4	1	2
	Resistant to ≥2 antibiotics	36	0.12–2	1	2
<i>M. abscessus</i>	All	53	0.12–8	2	4
	Amikacin resistant	2	0.5–2	NA	NA
	Clarithromycin resistant	31	0.25–8	2	4
	Doxycycline resistant	41	0.12–8	2	4
	Cefoxitin resistant	2	2–4	NA	NA
	Imipenem resistant	9	0.5–2	NA	NA
	Linezolid resistant	6	1–4	NA	NA
	Moxifloxacin resistant	51	0.25–8	2	4
	Trimethoprim/sulfamethoxazole resistant	52	0.25–8	2	4

# Données disponibles chez l'homme

Intrapulmonary pharmacokinetics of SPR719 following oral administration of SPR720 to healthy volunteers

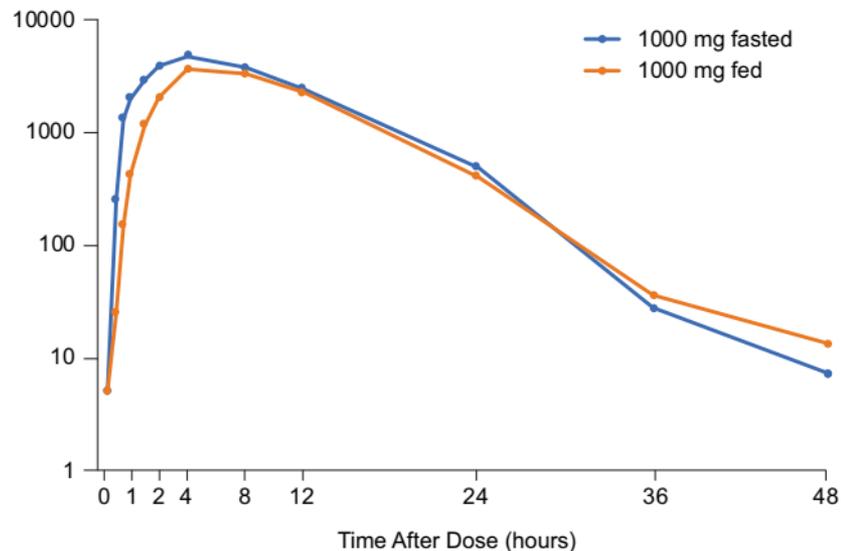
Antimicrobial Agents and Chemotherapy



First-in-Human Evaluation of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SPR720, a Novel Oral Bacterial DNA Gyrase (GyrB) Inhibitor for Mycobacterial Infections

<sup>a</sup>Angela K. Talley, <sup>a</sup>Archie Thurston, <sup>b</sup>Grayson Moore, <sup>a</sup>Vipul K. Gupta, <sup>a</sup>Myriah Satterfield, <sup>a</sup>Erika Manyak, <sup>\*\*</sup>Suzanne Stokes, <sup>∞</sup>Arnon Dane, <sup>c</sup>David Melnick<sup>†</sup>

Antimicrobial Agents and Chemotherapy



# Bcatériophages

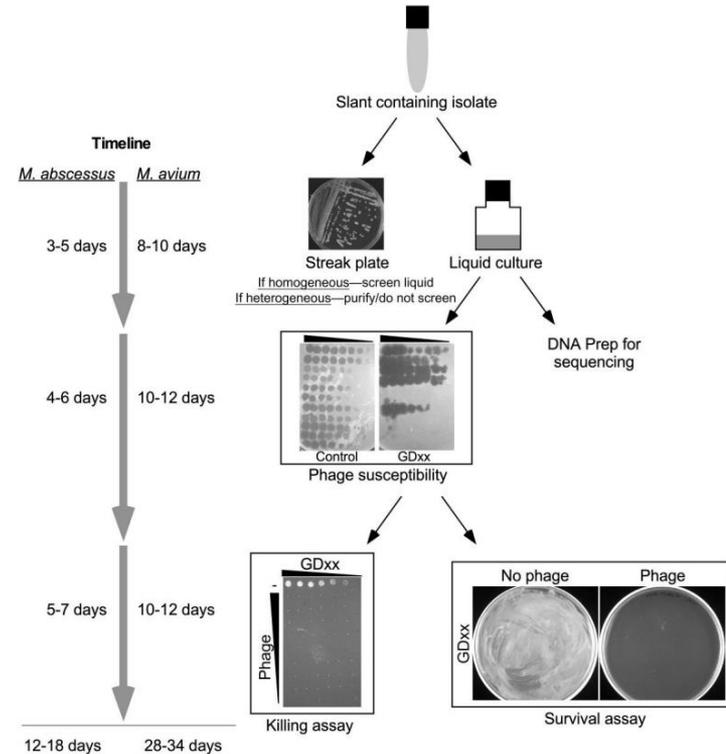
- ❖ = virus qui infectent bactéries et peut ensuite après infection devenir lytique
- ❖ Découverte fin des années 1910's,
  - disponible commercialement dans les années 30's et 40's en France, Grande Bretagne, Italie, Allemagne, USA
  - Utilisé jusqu'au triomphe de la pénicilline
- ❖ Déclin des phages:
  - Beaucoup d'avantages des antibiotiques (spectre d'action, facilité de production, stabilité...)
  - Détection de phages résistants aux bactéries
  - Difficulté à avoir des résultats reproductibles

Species (N strains)	Number of phages	Sequenced phages
<i>M. abscessus</i> (2)	3	1
<i>M. aichiense</i> (1)	1	1
<i>M. aurum</i> (1)	4	0
<i>M. avium</i> (7)	9	7
<i>M. phlei</i> (2)	8	8
<i>M. smegmatis</i> (2)	11,388	1,931
<i>M. sp.</i> (1)	1	0
<i>M. tuberculosis</i> (1)	1	1

# Données chez 20 patients

## Phage Therapy of *Mycobacterium* Infections: Compassionate Use of Phages in 20 Patients With Drug-Resistant Mycobacterial Disease

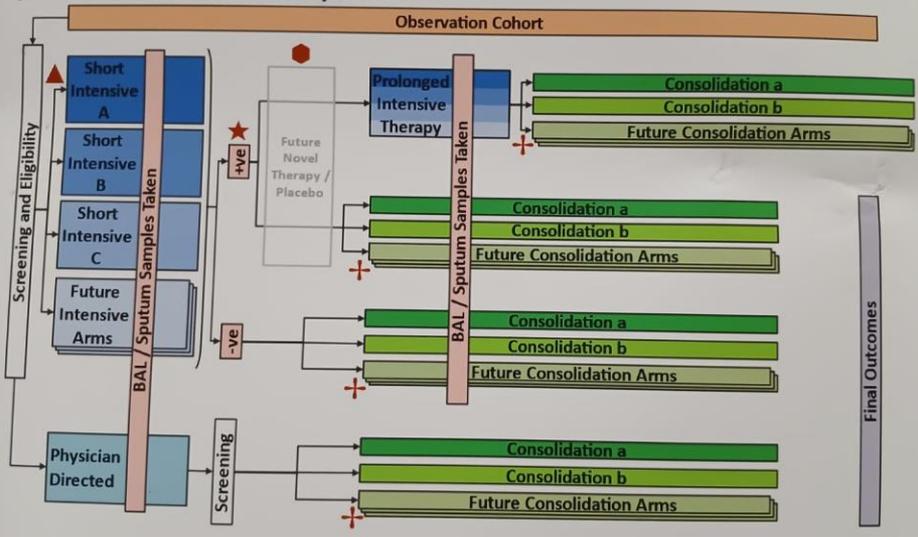
- ❖ 200 patients symptomatiques avec infection à *M. abscessus*
- ❖ 1 ou plusieurs phages lytiques pour 55 isolats
- ❖ 20 patients traités en compassionnel
- ❖ Administration IV ou aérosol ou les 2
- ❖ évolution favorable 11 patients
- ❖ Anticorps neutralisants chez 8 patients



# Comment améliorer le traitement par phages ?

- ❖ Cocktail de bactériophage pour limiter le développement de phages résistants
- ❖ Créations de phages...
- ❖ Combinaisons Antibiotiques-phages :
  - Exemple: mycobactériophage SWU1 gp39= proposé pour améliorer l'efficacité de l' INH, l'érythromycine, la rifampicine, l'ofloxacine, la ciprofloxacine et la vancomycine contre *M. smegmatis* via la modification de la perméabilité de la paroi cellulaire
  - Effets de certains phages sur le biofilm
- ❖ Administration liposomale

Figure 1: FORMaT participant flow diagram. Symbols (▲★◆+) indicate possible randomization points



# FORMAT= essai de plateforme, *M. abscessus*

Consolidation A	Consolidation B
	AMK inhalé +
Clofazimine	Clofazimine
AZI ou CLA +	AZI ou CLA +
Avec 1 à 3 ATB parmi les suivants	Avec 1 à 3 ATB parmi les suivants
- Linezolid	- Linezolid
- Bactrim	- Bactrim
- Doxycycline	- Doxycycline
- Bedaquiline	- Bedaquiline
- Rifabutine	- Rifabutine

Bras A intensif	Bras B intensif	Bras C intensif
AMK IV	AMK inhalé	
Tigecycline IV	Tigecycline IV	Tigecycline IV+
Imipenem ou ceftazidime	Imipenem ou ceftazidime	Imipenem ou ceftazidime
AZI ou CLA	AZI ou CLA	AZI ou CLA
Clofazimine	Clofazimine	

# Au total

- ❖ De nombreuses molécules en cours d'évaluation in vitro
- ❖ Certaines en cours d'évaluation chez l'animal
- ❖ Manque de données chez l'homme
- ❖ Nécessité d'études randomisées
- ❖ Intérêt des études plateformes = adaptatives
- ❖ Intérêt d'un réseau F-CRIN pour faciliter les inclusions...
- ❖ Soumission d'un réseau MNT... LI acceptée, dossier déposé