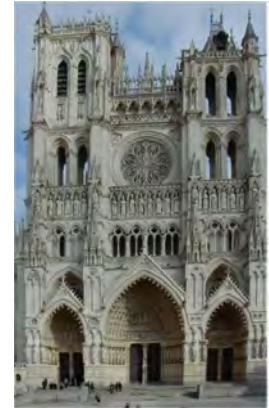


A stylized graphic of human lungs is centered on the page. The lungs are rendered in shades of blue and white, with a grid of colored squares (purple, blue, green, yellow) overlaid on them. The text is placed within a purple rectangular area in the center of the grid.

# Journées du GREPI

des jeudi 14  
et vendredi 15  
Novembre 2013



# Que faire lorsque l'on met en évidence une mycobactérie atypique dans un prélèvement respiratoire ?

Pr Claire Andréjak

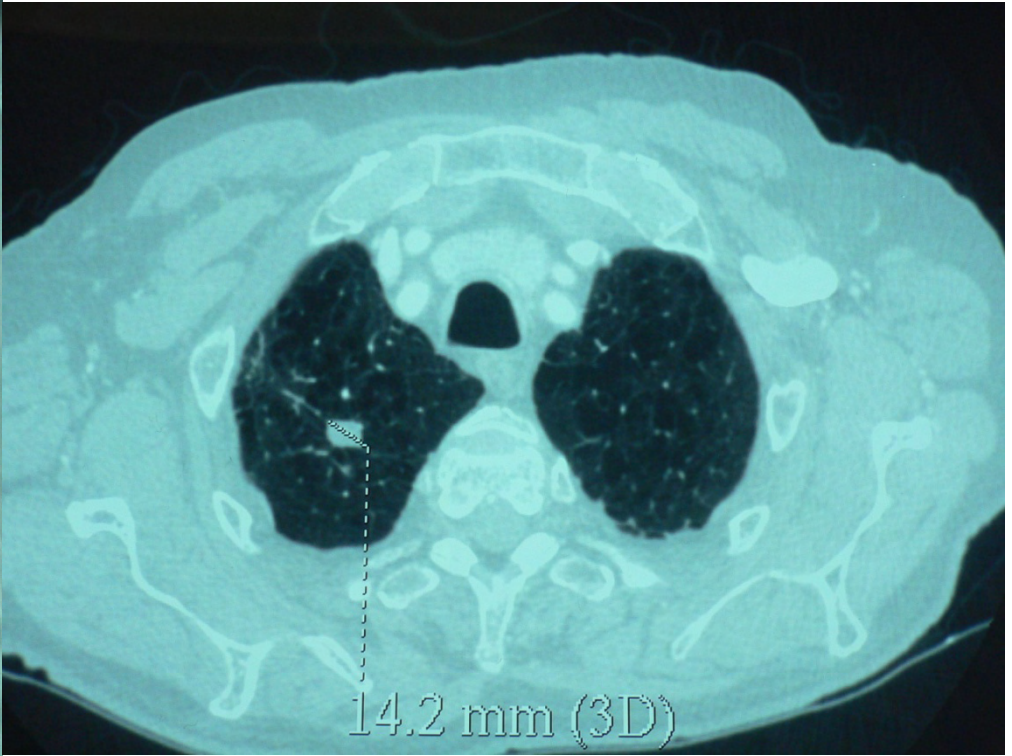
Service de Pneumologie et Réanimation

CHU Amiens

# Monsieur X, 65 ans

- Adressé par son médecin traitant pour toux persistante depuis 3 mois
- Tabagisme 80 paquets-années non sevré
- SG: pas d'anorexie, pas d'amaigrissement, asthénie, pas de sueurs nocturnes
- SF: toux sèche, majoration modérée de la dyspnée,
- Examen clinique : sans particularité
- Découverte d'une opacité au scanner de 14,2 mm





# Bilan d'une opacité potentiellement maligne

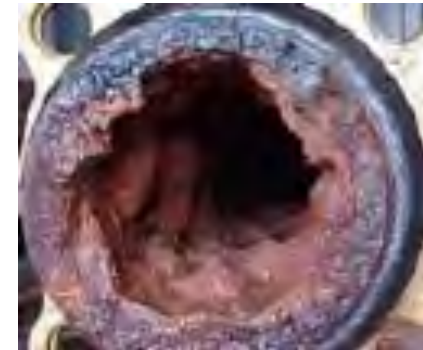
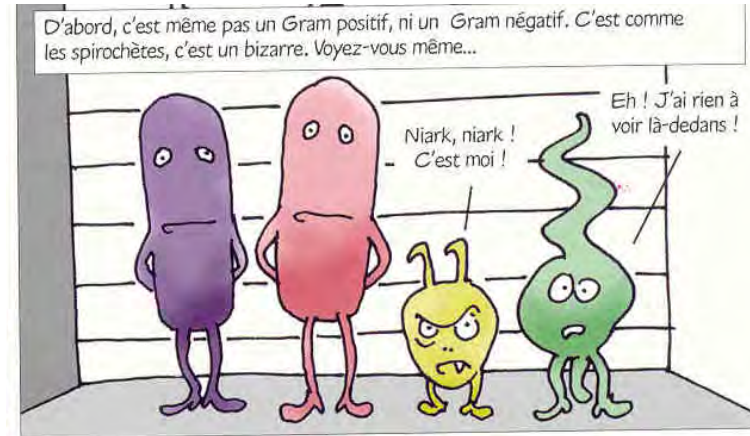
- Fibroscopie bronchique:
  - Pas d'anomalie endobronchique
  - Aspirations bronchiques
    - Cytologie négative
    - Bactériologie: germes banals culture négative, pas de BAAR à l'examen direct
  - Biopsies: négatives
- Pet scan: faible fixation de l'opacité: SUV 2,2
- RCP: scanner de contrôle dans 3 mois

# Appel bactériologie 8 semaines après....

- Quelques colonies de *M. xenopi*
- Que faire ?
- *M. xenopi* =
  - Mycobactérie atypique ou non tuberculeuse
  - Espèce habituellement non pathogène pour l'homme contrairement aux mycobactéries du complexe tuberculosis
  - Bactérie de l'environnement



- Résistance aux désinfectants standards
  - Membrane riche en lipides
  - Imperméable aux composés organiques et inorganiques
- Grande abondance d'ADN de MNT dans les pommeaux de douche
  - ADN des MNT retrouvé en grande quantité dans les biofilms de 28% des pommeaux de douche étudiés
  - taux 100 fois supérieur à celui retrouvé dans l'eau



# Isolement $\neq$ Infection

- Critères cliniques

- Symptomatologie

- Critères radiologiques

- RP: infiltrats, nodule, lésion excavée ou lésions multiples (DDB, micronodules disséminés)

- Exclusion d'autres diagnostics

- Critères bactériologiques

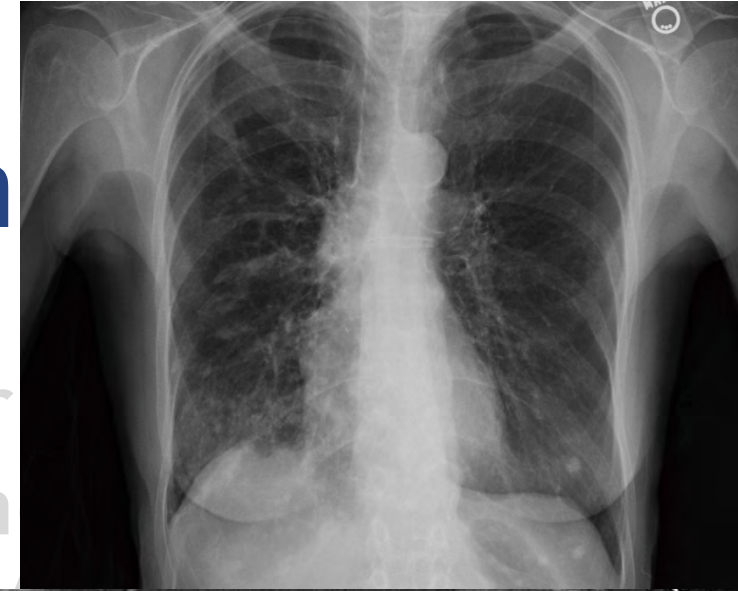
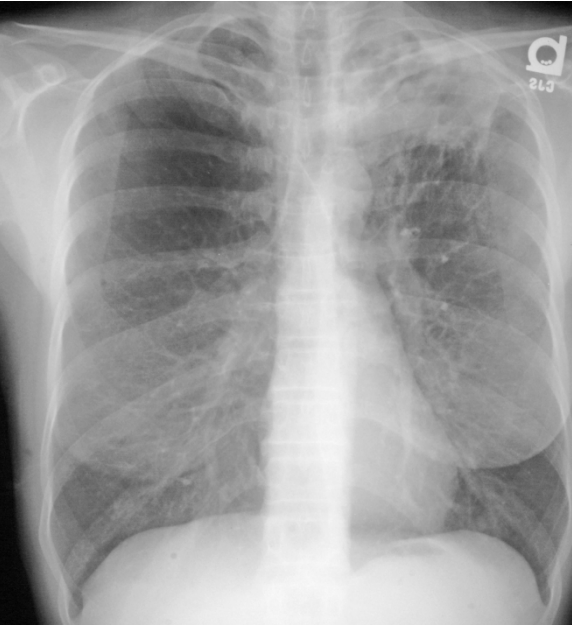
- Au moins deux expectorations avec culture positive (quelque soit le direct)
- OU 1 culture positive sur au moins 1 LBA ou 1 aspiration bronchique
- OU 1 biopsie pulmonaire avec granulome et une expectoration avec culture positive



# Isolement $\neq$ Infection

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

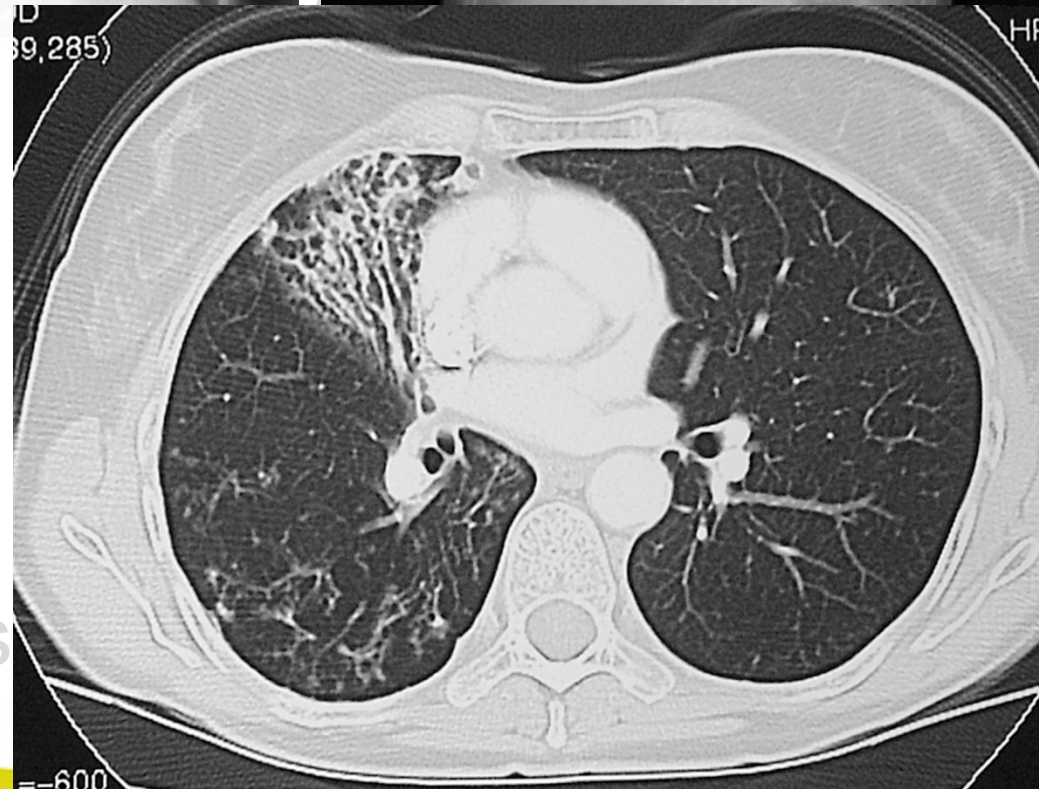




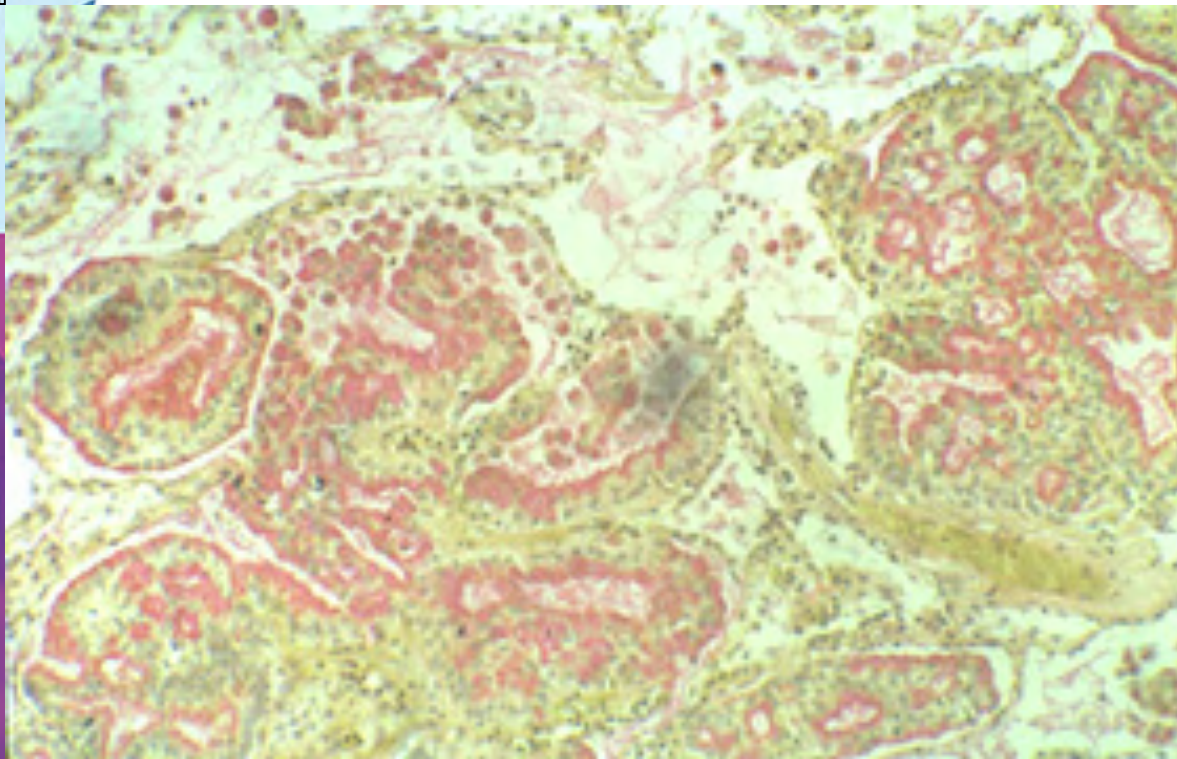
- **Critères radiologiques**

- RP: infiltrats, nodule, lésion excavée ou lésions multiples (DDB, micronodules disséminés)

- Exclusion d'autres diagnostics







- RP: infiltrats, nodule, lesion excavée ou lésions multiples (DDB, micronodules disséminés)

- Exclusion d' autres diagnostics

tères

sté

u r

xpe

osi

rec

U

au n

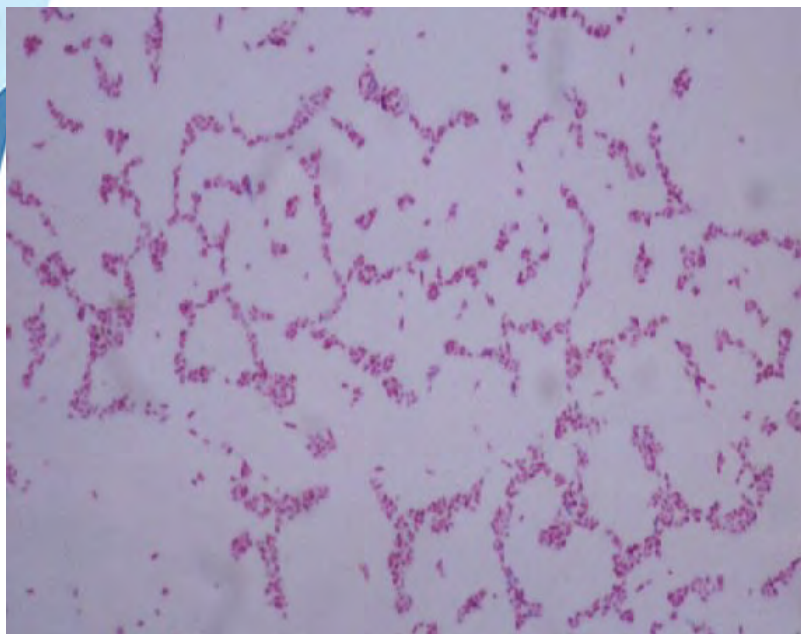
aspi

- OU

avec

expectoration avec culture positive



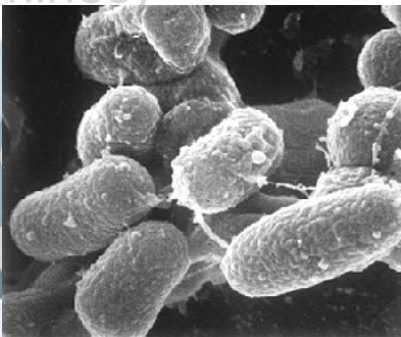


## • Critères bactériologiques

- Au moins deux 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



(LBA, micronodules disséminés)





# Définition d'infection à MNT

1ers critères ATC      2èmes critères ATC      3ème définition ATC      Derniers critères ATS

Se donner les moyens d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic =

- Exclure les autres diagnostics plus probable
- Multiplier les prélèvements (min =3)
- Suivre les patients « colonisés » au moins 1 an...

Plusieurs  
prélèvements  
positifs

Pour tous: critères cliniques et radiologiques

Exclusion des autres diagnostics

négatif - 2 si au moins 1 examen direct positif

- 1 seul si LBA ou biopsie +

soit le direct  
- 1 seul si LBA ou biopsie +

# Infection ou colonisation ?

- 25 à 50% des patients ayant au moins un prélèvement positif pulmonaire ont une infection à MNT selon les critères ATS 2007

Thomsen et al Scand J Infect Dis 2002

Van Ingen et al, Thorax 2009

Andréjak et al, Am J Respir Crit Care, 2010

- 90 à 93% des patients ayant les critères bactériologiques ont une

**Toujours vérifier la présence des critères d'infection**

**Pathogénicité différente selon les mycobactéries**

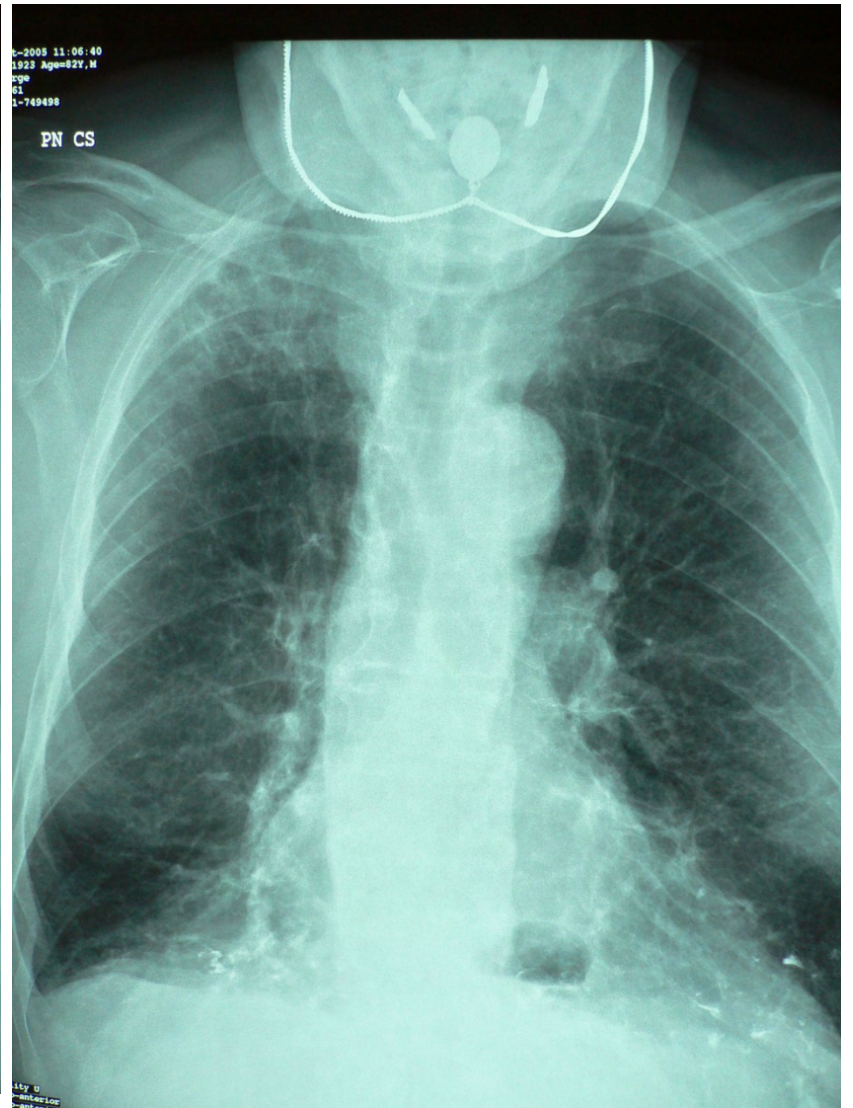
- *M. goodii*, souvent considéré comme responsable uniquement de colonisation (mais entre 2 à 3% des patients ont les critères d'infection...)
- *M. avium*: 41 à 67%
- *M. xenopi*: 60 à 73%
- *M. abscessus*: 30 à 50%
- *M. kansasii*: 70 à 75%
- *M. szulgai*: 100% (mais peu de patients concernés)

Van Ingen et al, Thorax 2009

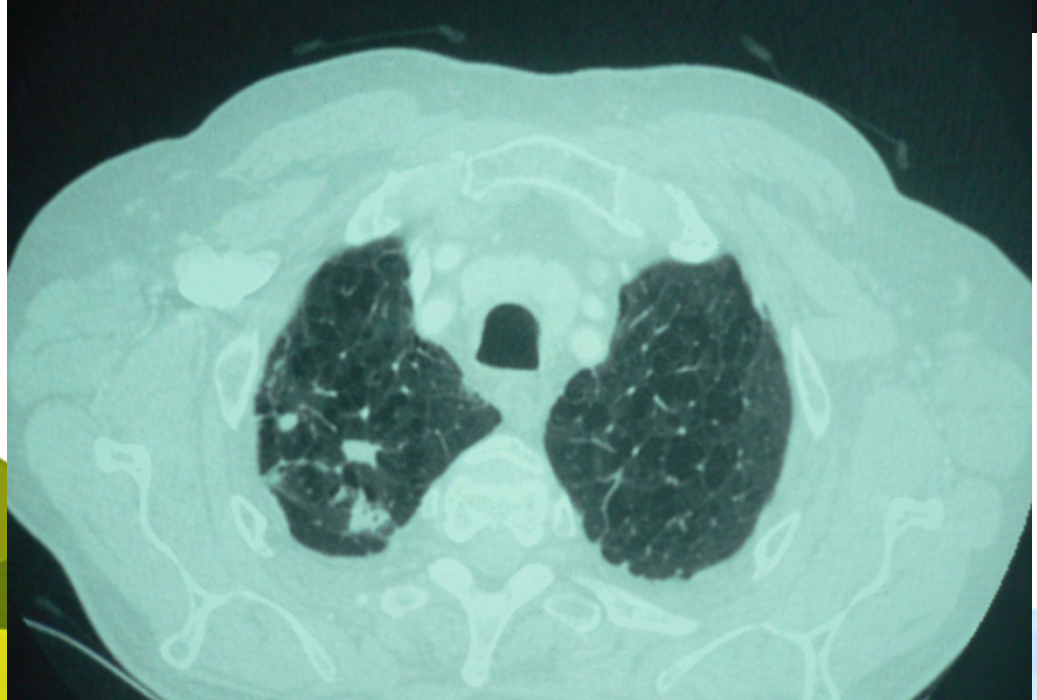
Andréjak et al, Am J Respir Crit Care, 2010

# Bilan de Mr X. 3 mois plus tard

- Aggravation des symptômes : AMG, Anorexie
- Aggravation radiologique
- ECBC
- ECBC, fibro-aspiration bronchique, et LBA
  - Direct: BAAR positif
  - Culture: *M. xenopi*







# Mr X.

- Aggravation clinique +
- Aggravation radiologique +
- Critères bactériologiques
- = INFECTION

Les devises Shadok



- Mais Traitement ?

# Infection = traitement ?

- 1 prélèvement positif  $\neq$  infection
- Infection  $\neq$  traitement
- Qui traiter ?
  - Patients sévères sur le plan clinique et radiologique
  - Si patient peu symptomatique surveillance !!



SOUS  
DIAGNOSTIC

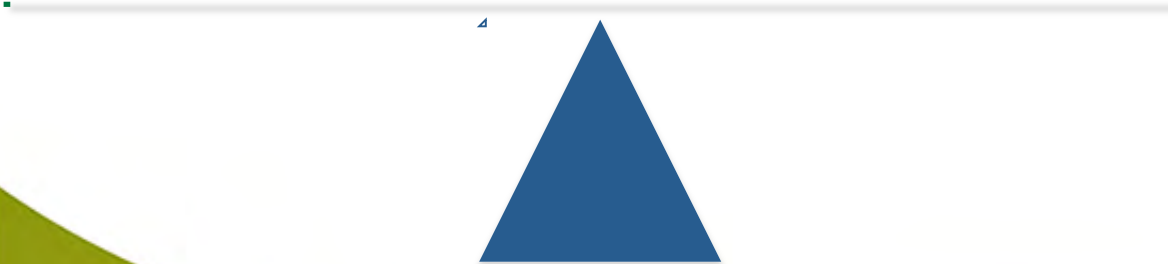


PROGRESSION DE LA  
MALADIE

SUR DIAGNOSTIC



TOXICITE  
MEDICAMENTEUSE

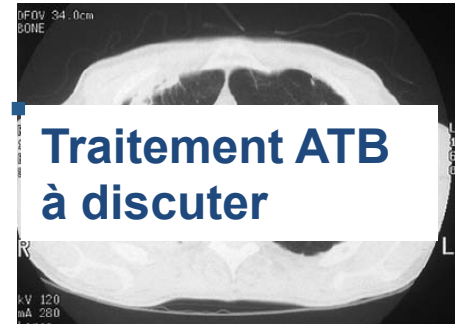
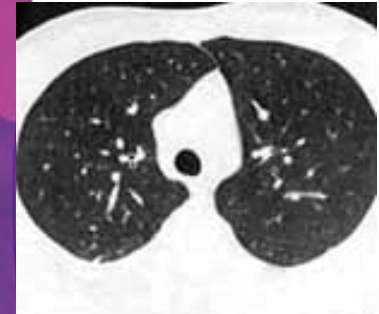
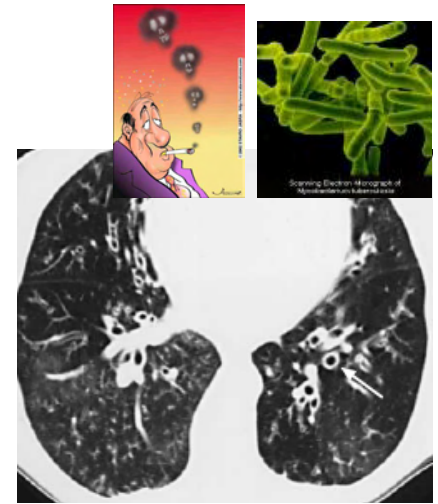
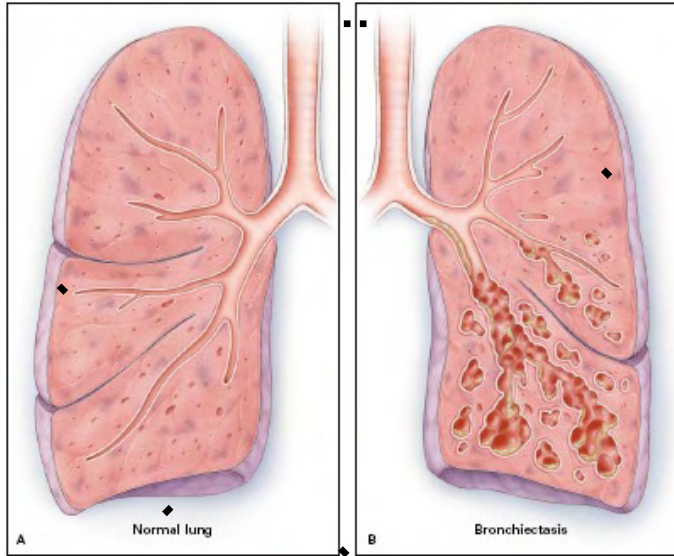




# Grands principes

- Une molécule-clé
- Associée à au moins deux autres antibiotiques
  - Pour limiter l'émergence de résistance
  - Pour une éventuelle synergie entre antibiotiques
- Traitement basé
  - sur l'antibiogramme ?
  - Sur les données cliniques (données rétrospectives, études prospectives randomisées)
  - Recommandations ATS/IDSA 2007
- Durée 12 mois après négativation des prélèvements
- Chirurgie possible sur des lésions localisées
- Cas particulier « hot tub lung »

# M. avium intracellulare



**Éviction allergénique  
Éventuelle corticothérapie**



# *M. avium intracellulare*

- Molécule-clé= macrolides
  - Clarithromycine= corrélation in vitro/in vivo

Wallace, AJRCCM 1996  
Dautzenberg, Chest 1995

- Associations
  - Sans rifamycines, ni éthambutol, ni macrolides: 30% de guérison
  - Avec Rifampicine et Ethambutol sans Macrolides 40% de guérison
  - Avec macrolides: 60% de guérison

Field S et al. Chest 2004

- ATS/IDSA 2007: Macrolides + Ethambutol + Rifamycine ± aminosides
  - Clarithromycine 500 mg x 2 par jour
  - Ethambutol 15 mg/kg /j
  - Rifabutine 300 mg /j ou rifampicine 600 mg/j
  - Alternative :Azithromycine 250 mg/j, Moxifloxacin 400 mg

# *M. kansasii*

- Molécule clé= rifampicine:
  - Résistance rifampicine synonyme d'échec thérapeutique
  - Association sans rifampicine : Négativation à 6 mois = 52-81%, Rechute à court terme = 10%  
Jenkins Conf of Chemotherapy 1960, Pezzia Rev Infect Dis 1981
  - Association avec rifampicine: Négativation à 4 mois = 100% et Rechute à court terme = 1%, Les échecs= les souches résistantes à la rifampicine  
Pezzia Rev Infect Dis 1981, Ahn Rev Infect Dis 1983, Banks, thorax 1983
- Éthambutol = Probable action synergique avec la rifampicine  
Banks Thorax 1984
- Association thérapeutique
  - *Inchangée depuis 25 ans....*
  - RMP+ EMB+ INH 9 à 12 mois



# *M. xenopi*

- Pas de corrélation données in vitro/in vivo
  - 2 études randomisées: pas de différence entre les associations
    - 42 patients (20 et 22): INH-RMP-EMB et RMP-EMB
    - 34 patients (17 et 17): RMP-EMB-CLA vs RMP-EMB-CIPRO
- Jenkins et al, Respiratory Med 2003  
Jenkins et al, Thorax 2009
- ATS/IDSA 2007:
    - Clarithromycine, rifampicine, éthambutol
    - Amikacine possible en début de traitement
    - Moxifloxacine peut remplacer une des molécules
  - Essai CaMoMy: essai clinique, multicentrique, contrôlé
    - deux molécules : rifampicine et éthambutol
    - associées à une troisième molécule: clarithromycine ou moxifloxacine

# *M. abscessus* complex

- Antibiotiques per os éventuellement efficaces
  - Clarithromycine souvent seul ATB oral actif
  - parfois les fluoroquinolones, même si résistance in vitro ?
  - rarement les cyclines
- Antibiotiques voie IV:
  - Souvent imipenem et amikacine,
  - parfois cefoxitine
- Mais le gène erm confère une résistance inductible
  - Toujours présent pour *M. abscessus abscessus*
  - Jamais présent pour *M. abscessus massiliense*
- Devenir différent *M. abscessus* ou *M. massiliense*
- Chirurgie si lésion limitée après traitement médical
- Antibiogramme+++++

# Au total

- **CONFIRMER** le Diagnostic
  - Probabilité d'infection lorsqu'un prélèvement est positif variable selon les mycobactéries
  - REPETER les prélèvements et éliminer tout autre diagnostic
- **DECIDER** d'un traitement
- MAC = CLARITHROMYCINE Molécule CLE
  - RIF10 mg/kg/j + EMB 15 mg/kg/j+ CLA 1000 mg/j
  - Avec aminosides (amikacine ou streptomycine) possible en début de traitement
- *M. kansasii* = RIFAMYCINE Molécule CLE
  - RIF 10 mg/kg/j, EMB 15 mg/kg/J, INH 5 mg/kg/j (max 300 mg/j)
- *M. xenopi* = traitement discuté +++
  - RIF 10 mg/kg/j, EMB15 mg/kg/j, CLA 1000 mg/j ± aminosides, MXF 400 mg/j en alternative
- *M. abscessus* = Antibiogramme !



Mais le fond du problème, moi je vous le dis, c'est que les mycobactéries, c'est des vicieuses !



**Merci de votre  
attention**