



# Recommandations thérapeutiques des mycobactéries non tuberculeuses

Pr Claire Andréjak  
Pneumologie CHU Amiens Picardie

# Conflits d'intérêt en rapport avec la thématique

- Investigateur coordonnateur pour la France pour INS 212 et 312 (Insméd, Arikace)

Des recommandations... ATS depuis 1974..

## **Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases (14th Edition)\***

THIS OFFICIAL ATS STATEMENT WAS ADOPTED BY THE ATS EXECUTIVE COMMITTEE, NOVEMBER 1980.

## **DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DISEASE CAUSED BY NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA**

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**

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY WAS APPROVED BY THE BOARD OF DIRECTORS, MARCH 1997

# Recommandations les plus récentes...

## **An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases**

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

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

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>

## US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis

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> Jerrv A Nick,<sup>8</sup> Peadar G Noone,<sup>9</sup> Diana Bilton<sup>10</sup>

## De futures recommandations....

- ATS/ERS/IDSA/ESCMID
- Recommandations uniquement:
  - Infections pulmonaires
  - Patients non mucoviscidosiques
  - Sur le plan thérapeutique
  - Et uniquement 4 MNT
- Rédaction terminée
- Relecture en cours par 4 sociétés savantes
- Publication ERJ printemps prochain
- Basées sur PICO:
  - Population, Intervention, Comparators, Outcomes
  - 22 questions

# Étapes de prise en charge des infections à MNT

Dans tous les cas...

isolement

Infection

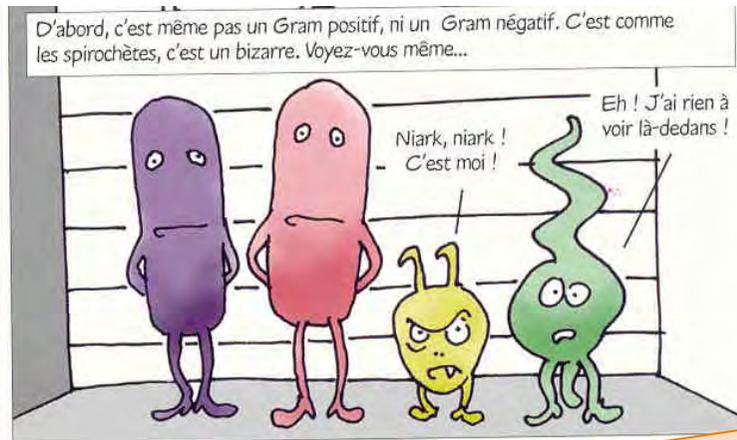
Traitement

isolement

Infection

Traitement

- Mycobactérie non tuberculeuse
  - = espèce habituellement non pathogène pour l'homme
  - À l'inverse de *M. tuberculosis*
- Réservoir environnemental = terre et eau, parfois animal
- Isolement non synonyme d'infection pulmonaire



→ Critères d'infection à MNT



- Critères ATS/IDSA 2007 d'infection
  - Radio-clinique
  - Microbiologique
- Critères évoluant dans le temps
- Pas de diagnostic de certitude

Signes cliniques compatibles

Tableau radiologique compatible  
fibro-cavitaire  
nodulo-bronchectasiant  
Exclusion de tout autre diagnostic



isolement

Infection

Traitement

- Critères ATS/IDSA 2007 d'infection
  - Radio-clinique
  - Microbiologique
- Critères évoluant dans le temps
- Pas de diagnostic de certitude

Signes cliniques compatible  
Tableau radiologique compatible  
fibro-cavitaire  
nodulo-bronchectasiante

Exclusion de tout autre diagnostic

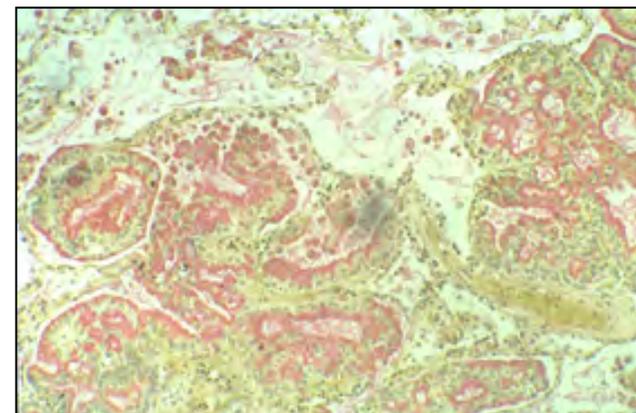




- Critères ATS/IDSA 2007 d'infection
  - Radio-clinique
  - Microbiologique
- Critères évoluant dans le temps
- Pas de diagnostic de certitude

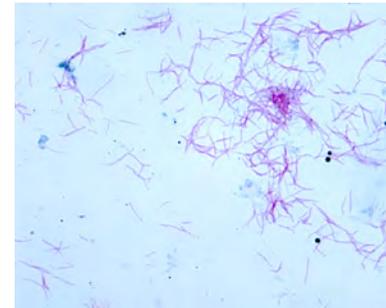


Signes cliniques compatible  
Tableau radiologique compatible  
fibro-cavitaire  
nodulo-bronchectasiante  
Exclusion de tout autre diagnostic





- Critères ATS/IDSA 2007 d'infection
  - Radio-clinique
  - Microbiologique
- Critères évoluant dans le temps
- Pas de diagnostic de certitude

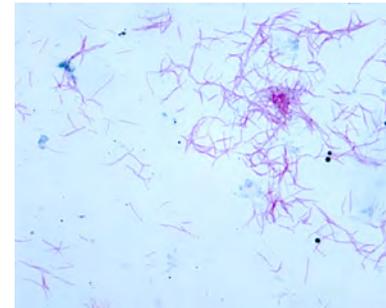


Signes cliniques compatible  
 Tableau radiologique compatible  
 fibro-cavitaire  
 nodulo-bronchectasiante  
 Exclusion de tout autre diagnostic

Critères microbiologiques  
 2 ECBC +  
 1 LBA  
 1 biopsie pulmonaire avec  
 granulome et un ECBC +



- Critères ATS/IDSA 2007 d'infection
  - Radio-clinique
  - Microbiologique
- Critères évoluant dans le temps
- Pas de diagnostic de certitude



Signes cliniques compatible  
 Tableau radiologique compatible  
 fibro-cavitaire  
 nodulo-bronchectasiant  
 Exclusion de tout autre diagnostic

+

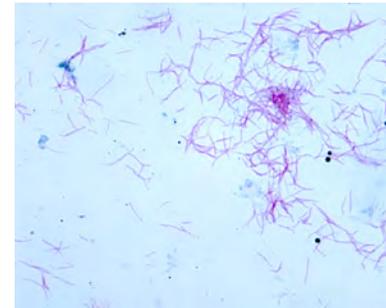
Critères microbiologiques  
 2 ECBC +  
 1 LBA  
 1 biopsie pulmonaire avec  
 granulome et un ECBC +

=

Infection pulmonaire à MNT



- Critères ATS/IDSA 2007 d'infection
  - Radio-clinique
  - Microbiologique
- Critères évoluant dans le temps
- Pas de diagnostic de certitude



Signes cliniques compatible  
 Tableau radiologique compatible  
 fibro-cavitaire  
 nodulo-bronchectasiant  
 Exclusion de tout autre diagnostic

+

Critères microbiologiques  
 2 ECBC +  
 1 LBA  
 1 biopsie pulmonaire avec  
 granulome et un ECBC +

= Infection pulmonaire à MNT



Traitement ?



SOUS  
TRAITEMENT

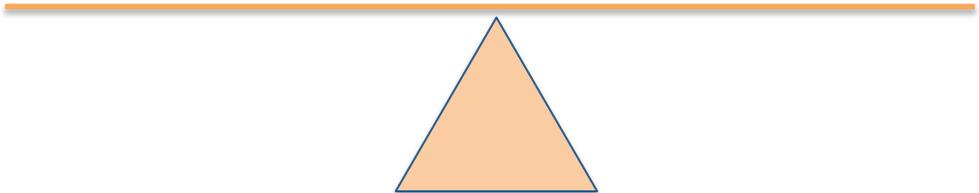


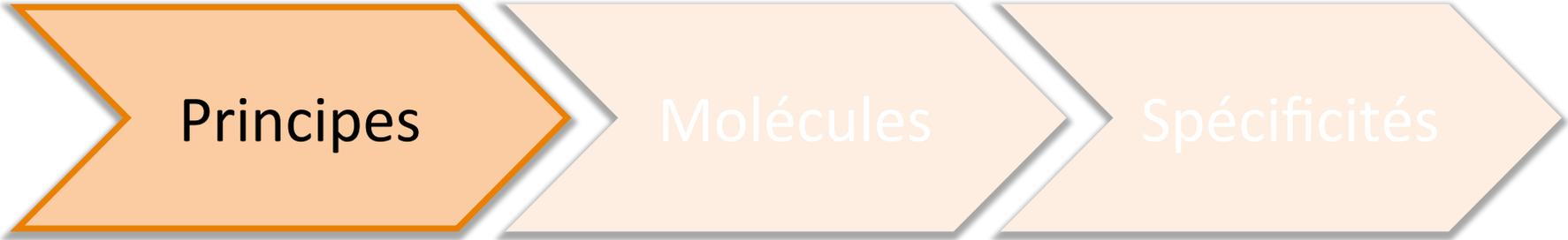
PROGRESSION DE  
LA MALADIE

SUR  
TRAITEMENT



TOXICITE  
MEDICAMENTEUSE





Principes

Molécules

Spécificités

- 
- Associations de plusieurs molécules (au moins 3)
    - Limiter l'émergence de résistance
    - Possible synergie entre les molécules
  - Une molécule clé....
  - Durée de 12 mois après négativation des prélèvements
  - Surveillance clinique, radiologique et bactériologique !
    - Intérêt de prélèvements respiratoires de contrôle
  - Antibiogramme ?

Principes

Molécules

Spécificités

## Clarithromycine

- 1000 mg / jour
- En 2 à 4 prises selon la tolérance
- Adaptation à la fonction rénale
- À éviter chez l'insuffisant hépatique
- Attention risques interactions médicamenteuses
- Mauvaise tolérance digestive
- Réactions allergiques
- Rares hépatites
- Attention clarithromycine + ansatipine = risque majoré d'uvéite bilatérale

## Azithromycine

- 250 mg/J
- En 1 prise
- Adaptation à la fonction rénale
- À éviter chez l'insuffisant hépatique
- Risque d'interaction médicamenteuse
- Surveillance QT
- Audiogramme
- Rares hépatites
- Pas d'AMM dans les MNT en France

Principes

Molécules

Spécificités

## Rifampicine

- 10 mg/kg/J
- A prendre à jeun (absorption diminuée si prise alimentaire concomitante)
- Inducteur enzymatique puissant
  - Toujours vérifier les traitements associés +++
- Phénomènes immuno-allergiques (thrombopénie, hémolyse, insuffisance rénale aigue...),
- Troubles digestifs
- Dosage des médicaments associés
- Coloration des urines, larmes

## Rifabutine

- Moins d'interaction que la rifampicine
- Intérêt si nécessité d'un traitement par exemple par azolés pour co-infection aspergillaire
- Mais dosage ++++ car potentielles interactions
- Troubles digestifs
- Risque d'agranulocytose
- Risque d'uvéite bilatérale quand associé à la clarithromycine

Principes

Molécules

Spécificités

## Amikacine

- Possible en début de traitement
- Objectif pic entre 20 et 30 mg/ml
- Audiogramme en début de traitement et mensuel
- Surveillance T0, T1 initiale
- Surveillance fonction rénale
- En ATU actuellement sous forme liposomale nébulisée

## Ethambutol

- Intérêt = synergie avec les autres antibiotiques
- Favorise leur pénétration dans la mycobactérie
- névrite optique rétrobulbaire
- consultation ophtalmologique

Principes

Molécules

Spécificités

## Moxifloxacine

- 400 mg par jour
- Risque allongement QT : toujours ECG préalable et à J15 et M1
- Vérifier absence d'autres médicaments allongeant le QT
- Attention avec cation bi-trivalents qui diminuent absorption
- Contre indiquée chez les insuffisants hépatiques ou patients ayant des ATCD de tendinopathies
- Risque de mauvaise tolérance digestive
- Risque de tendinopathies
- Rares hépatites fulminantes

## Clofazimine

- 100 mg/J
- Peu de données chez l'homme
- Anti-léprosiq
- Utilisé tuberculose MDR-XDR
- Surveillance QT
- Pigmentation peau
- Photosensibilité
- Synergie avec clarithromycine ?

Principes

Molécules

Spécificités

- Et puis:
  - Linézolide
  - Tigécycline
  - Imipenem
  - Cefoxitine
  - Doxycycline
  - .....

Principes

Molécules

Spécificités



©Mypticlolly

M. kansasii

GREPI  
Groupe pour  
la Recherche en Embryologie  
et Parasitologie Infectieuse

5<sup>es</sup>  
JOURNÉES  
GREPI

*M. avium intracellulare*

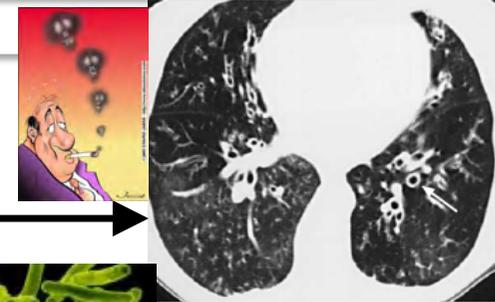
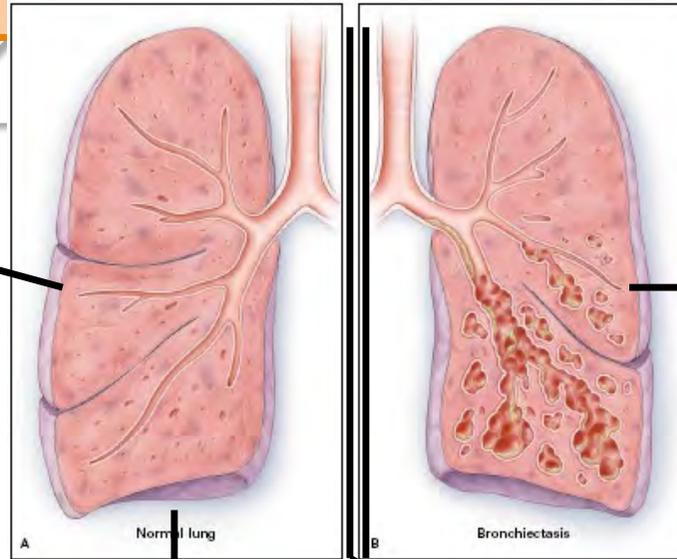
écules

Spécificités

# M. avium intracellulare

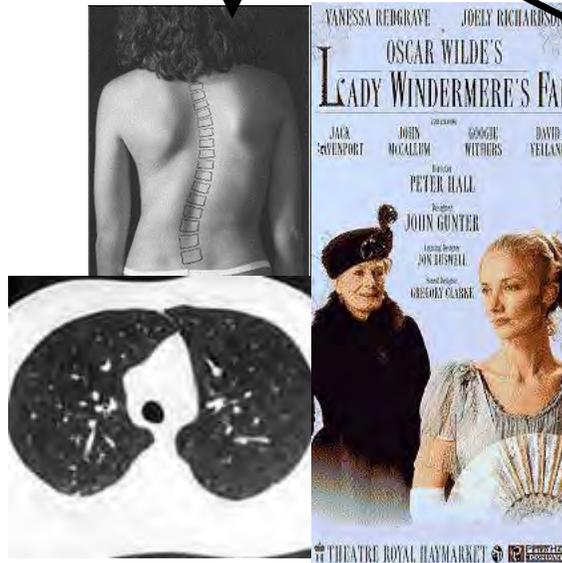
écules

# Spécificités



**Traitement ATB à discuter**

**Éviction allergénique  
Éventuelle corticothérapie**



**Kinésithérapie  
Traitement ATB non systématique**



*M. avium intracellulare*

Molécules

Spécificités

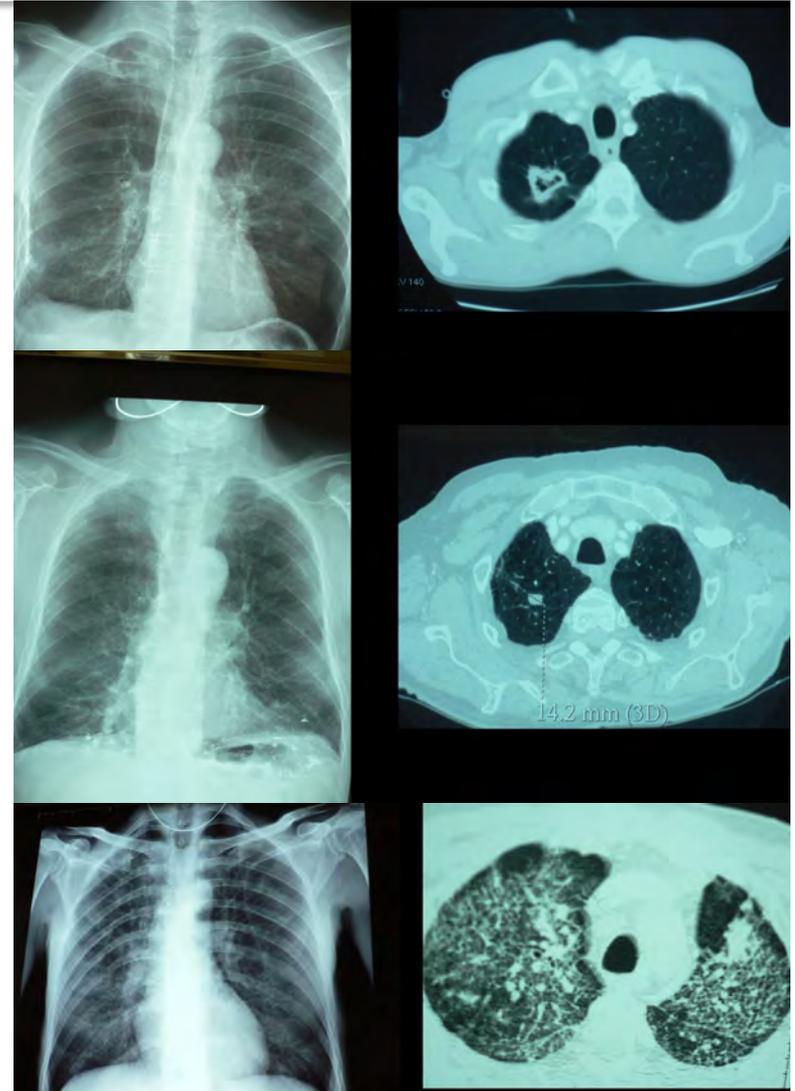
- MNT avec le plus de consensus... (ATS 2007, BTS 2017, ....)
- Molécule Clé = macrolides
- Antibiogramme ?
  - Oui si ATCD traitement macrolides et/ou ATCD traitement MNT
  - Si Oui: uniquement macrolides / aminosides !
- Association classique: macrolides-éthambutol-rifamycine ± amikacine
- Souche résistante aux macrolides ? Intolérance ?
  - Clofazimine ?
  - Amikacine liposomale nébullisée ?
  - Moxifloxacine ?
- Pour les macrolides: essai CLAZI !

*M. xenopi*

écules

Spécificités

- 1959: 1ère description de *Mycobacterium xenopi*
- Célèbre pour des épisodes d'infections nosocomiales
- Réservoir inconnu : aérosols d'eau contaminée ? Oiseaux marins ?
- Essentiellement patients BPCO, porteurs de DDB ou de maladies respiratoires chroniques
- Nombreuses comorbidités...



*M. xenopi*

Molécules

Spécificités

- Molécule clé mal connue...
- Molécules avec les CMI les plus basses : clarithromycine et moxifloxacine
- Peu/pas de données actuellement !
- Pas d'antibiogramme (sauf échec...)
- Recommandations ATS actuelles basées sur les données connues pour MAC: Clarithromycine+ rifamycine+ ethambutol± amikacine avec en alternative : moxifloxacine
- Recommandations BTS réalisées sur des données rétrospectives mal interprétées: quadrithérapie avec macrolides rifampicine ethambutol et soit INH ou MXF...
- Essai CaMoMy

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



*Mycobacterium xenopneumoniae* multicentric retrospective study in north-east France

C Andréjak,<sup>1</sup> F-X Lescure,<sup>2,3</sup> E Pukerlyte,<sup>4</sup> Y Douadi,<sup>2</sup> Y Yazdanpanah,<sup>4</sup> G Laurat,<sup>1</sup> J-L Schmit,<sup>2</sup> V Jounieaux,<sup>1</sup> and the Xenopi Group\*

ciprofloxacin, pyrazinamide, aminoglycosides).<sup>2,11-20\*</sup> Rates of culture conversion and sustained culture negativity were variable, with the largest study reporting that 33/80 (41%) patients treated with a four-drug regimen remained culture-negative after 3 years of follow-up.<sup>10\*</sup>

**Evidence statement**  
In individuals with *M. xenopneumoniae* pulmonary disease, improved outcomes may be achieved with a four-drug antibiotic regimen. (Evidence level 3)

Attention aux recommandations !!!  
Toujours un œil critique...

Patients (41.2%) did not receive any drug and 21 patients died before the bacteriological diagnosis was made.

were treated more frequently (75.9% vs 32.1%,  $p < 0.001$ ). First-line drug combinations that contained an average of four antibiotics consisted of a combination of a rifamycin (70/80, 88%: rifampicin,  $n = 58$ ; rifabutin,  $n = 12$ ) and/or ethambutol (60/80, 75%) and/or isoniazid (53/80, 66%) and/or clarithromycin (24/80, 30%) and/or a fluoroquinolone (17/80, 21%:

Fourteen of the 136 patients were lost to follow-up. Survival analysis was therefore based on the remaining 122 patients.

Twenty-six patients achieved a "clinical" cure and 7 fulfilled the criteria for a bacteriological cure. Twenty-one relapses were

*M. kansasii*

Molécules

Spécificités

- Surnomé « 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



*M. kansasii*

Molécules

Spécificités

- Molécule clé: rifampicine
- Antibiogramme?
  - Oui si ATCD de traitement par rifamycine
  - Uniquement corrélation in vitro/in vivo pour rifampicine
- Association avec ethambutol et isoniazide
- Résistance naturelle au pirilène
- Association inchangée depuis plus de 25 ans...
- En cas de résistance ou d'intolérance: clarithromycine et moxifloxacin
- BTS 2017: idem avec possibilité de remplacer INH par clarithromycine

*M. abscessus*

Molécules

Spécificités

- Mycobactérie à croissance rapide, de plus en plus fréquente en France
- Souvent chez des patients porteurs d'une mucoviscidose (3000 pour 100000 pers-année)
- Résistant à tous les antituberculeux classiques
- En fait, complexe de 3 mycobactéries: *M. abscessus* stricto sensu, *boletti*, *massiliense*
- Quelle molécule clé?
  - Macrolides ?
  - Résistance inductible via le gène *erm* pour *M. abscessus* stricto sensu
- Antibiogramme ++++

*M. abscessus*

Molécules

Spécificités

### Phase intensive/attaque

- au minimum 2 molécules par voie intraveineuse
  - céfoxitine ou imipenem
  - associées à un aminoside
- associées à d'autres molécules per os ou IV
  - Selon antibiogramme
  - macrolides, linézolide, tigécycline, doxycycline, clofazimine, fluoroquinolones

### Phase d'entretien

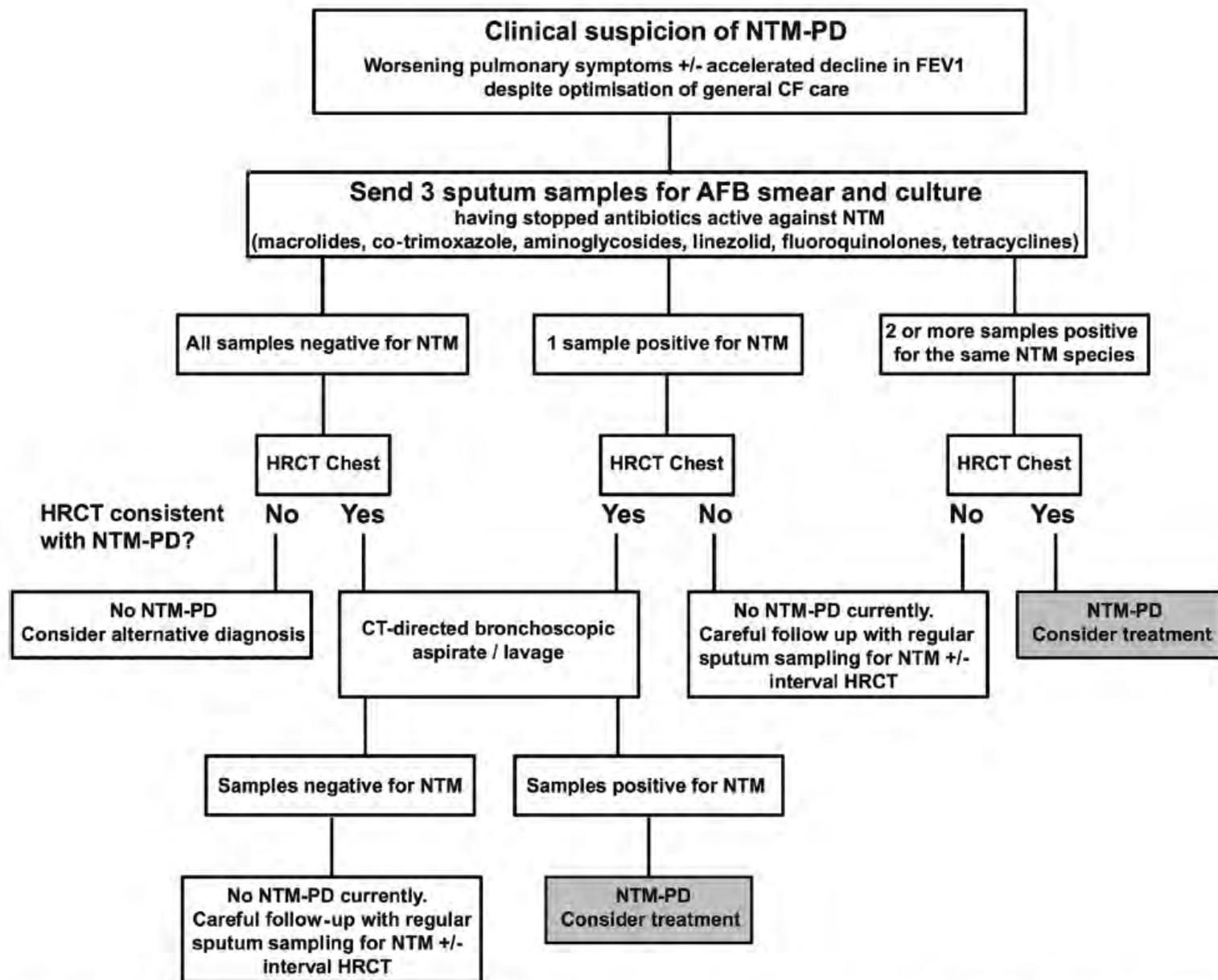
- Si possible uniquement molécules per os
- Basée sur l'antibiogramme
- Au moins 3 molécules
- Pendant ??



## Et pour les patients mucoviscidosiques ?

# US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis

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>



suggested algorithm for the investigation of individuals with clinical suspicion of NTM-PD (AFB, acid-fast bacilli; CF, cystic fibrosis; FEV1, forced expiratory volume in 1 s; HRCT, high-resolution CT; NTM-PD, non-tuberculous mycobacteria pulmonary disease).

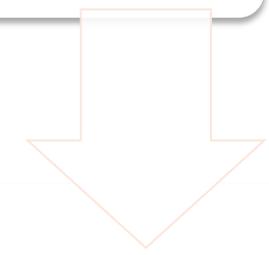
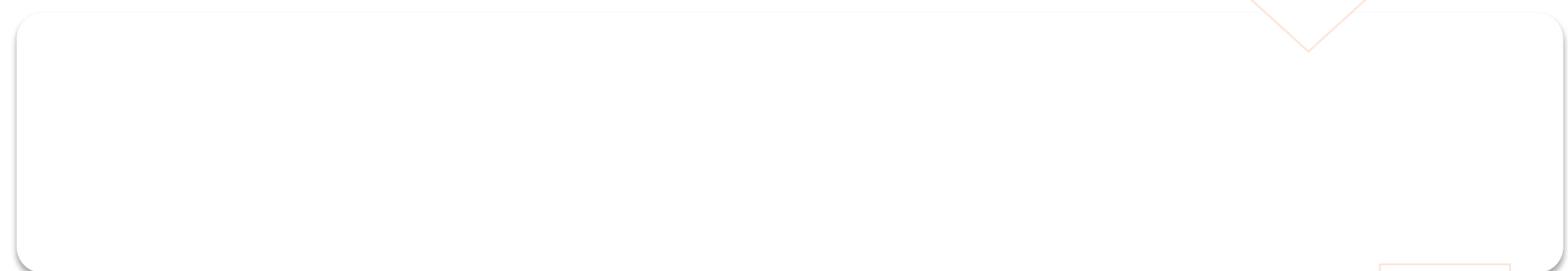
# Traitement *M. abscessus* et mucoviscidose

- Reco. 25: phase intensive: selon antibiogramme
  - **Macrolide oral** (azithromycine ou clarithromycine)
  - + 3-12 semaines amikacine IV
  - + 1 ou plusieurs antibio parmi : Tigecycline IV, imipenem IV, ou cefoxitine IV
  - Durée à adapter (sévérité, réponse, tolérance)
- Reco. 26: phase d'entretien
  - Macrolide oral
  - + amikacine inhalée (Arikace en ATU)
  - + 2 ou 3 antibiotiques oraux (linezolid, clofazimine, minocycline, moxifloxacine)

Au total

Au total

Faire le diagnostic



Au total

Faire le diagnostic

Décider d'un traitement... ou d'une surveillance



Au total

Faire le diagnostic

Décider d'un traitement... ou d'une surveillance

Choisir le traitement: au moins 3 molécules, 1 molécule clé (MAC/MK), parfois antibiogramme

Au moins 12 mois après négativation

# Au total

Faire le diag

**MAC**

Macrolides  
Rifampicine  
Ethambutol  
± AMK

Dé  
surv

C  
m  
pa

Au moins 12 mois après négativation

# Au total

Faire le diag

## MAC

Macrolides  
Rifampicine  
Ethambutol  
± AMK

## *M. xenopi*

Macrolides ou  
Moxifloxacine  
Rifampicine  
Ethambutol  
± AMK

Dé  
surv

C  
m  
pa

Au moins 12 mois après négativation

# Au total

Faire le diag

## MAC

Macrolides  
Rifampicine  
Ethambutol  
± AMK

## *M. xenopi*

Macrolides ou  
Moxifloxacine  
Rifampicine  
Ethambutol  
± AMK

Dé  
surv

## *M. kansasii*

Isoniazide  
Rifampicine  
Ethambutol

C  
m  
pa

Au moins 12 mois après négativation

# Au total

Faire le diag

## MAC

Macrolides  
Rifampicine  
Ethambutol  
± AMK

## *M. xenopi*

Macrolides ou  
Moxifloxacine  
Rifampicine  
Ethambutol  
± AMK

Dé  
surv

## *M. kansasii*

Isoniazide  
Rifampicine  
Ethambutol

## *M. abscessus*

Phase d'attaque  
IV+PO  
Phase d'entretien  
Antibiogramme

Au moins 12 mois après négativation

# Mycobactéries non tuberculeuses



Nécessité de:

- Études randomisées multicentriques...
- Discussion multidisciplinaire
- RCP...

[clandrejak@gmail.com](mailto:clandrejak@gmail.com)

