



Diagnostic et traitement des infections à Mycobactéries (*M. tuberculosis*, *MAC*, *M. Marinum*)

Pr Nicolas Veziris

CNR des Mycobactéries, Département de Bactériologie,
Hôpital Saint-Antoine, APHP.Sorbonne Université
CiMi, INSERM, Sorbonne Université

Rappel : les mycobactéries

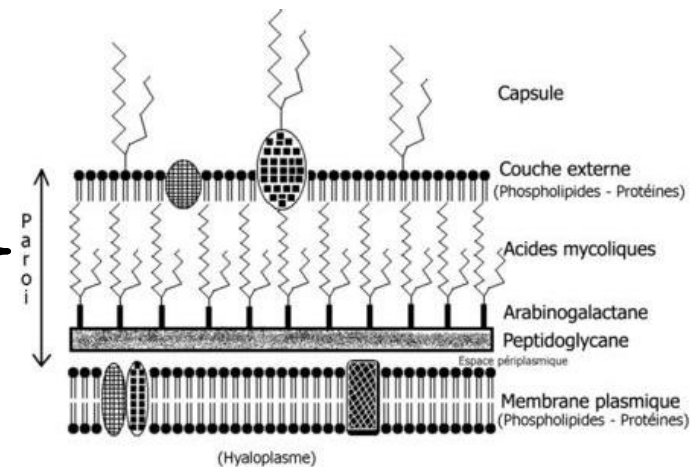
- Classe : SCHIZOMYCETES
- Ordre : ACTINOMYCETALES
- Famille : MYCOBACTERIACEAE
- Genre : MYCOBACTERIUM (1 seul)

Espèces :	Pathogènes stricts	≠ Pathogènes opportunistes
Réservoir	Homme ou animal malade	Environnement
Pouvoir pathogène	STRICT	OPPORTUNISTE
Transmission	Interhumaine CONTAGIOSITE	Pas de transmission interhumaine
Espèces	-complexe "tuberculosis" (<i>M.tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M.africanum</i>) → tuberculose - <i>M. leprae</i> → lèpre	-100 espèces dont 20 responsables d'infections (<i>M. avium</i> ...) ="atypiques" → mycobactérioses

Caractéristiques générales des mycobactéries

- Croissance lente (tps division = 20h)
 - Exigences nutritionnelles
- } Diagnostic bactériologique difficile

- Paroi épaisse très riche en lipides et en acides mycoliques (90C)
 - ACIDO ALCOOLO RESISTANCE (BAAR)
 - Résistance naturelle à de nombreux antibiotiques et antiseptiques



Epidémiologie

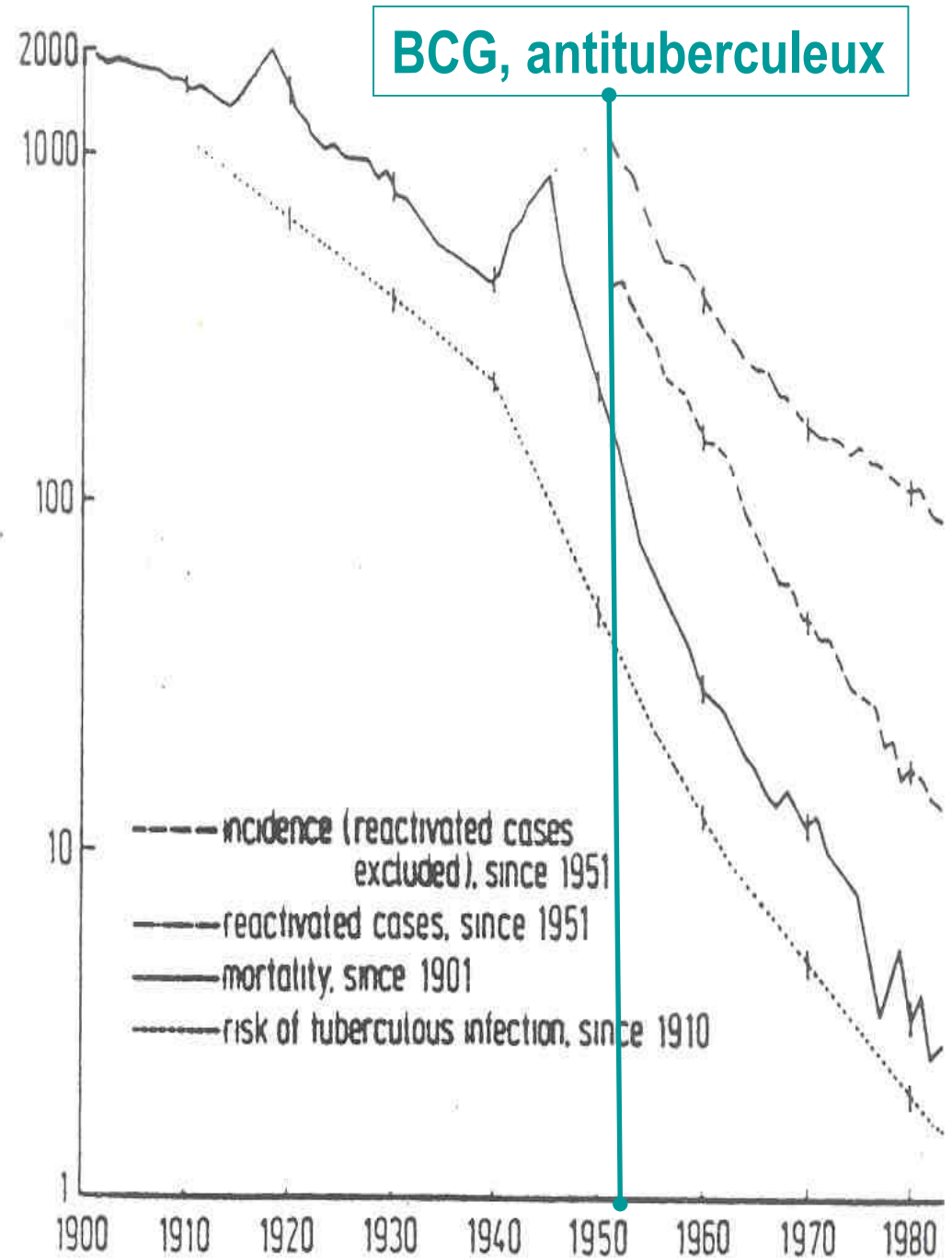
Rappel : les mycobactéries

- Classe : SCHIZOMYCETES
- Ordre : ACTINOMYCETALES
- Famille : MYCOBACTERIACEAE
- Genre : MYCOBACTERIUM (1 seul)

Espèces :	Pathogènes stricts	≠ Pathogènes opportunistes
Réservoir	Homme ou animal malade	Environnement
Pouvoir pathogène	STRICT	OPPORTUNISTE
Transmission	Interhumaine CONTAGIOSITE	Pas de transmission interhumaine
Espèces	-complexe "tuberculosis" (<i>M.tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M.africanum</i>) → tuberculose humaine - <i>M. leprae</i> → lèpre	-100 espèces dont 20 responsables d'infections (<i>M. avium</i> ...) ="atypiques" → mycobactérioses

Epidémiologie

Taux de mortalité par tuberculose (pour 100 000) entre 1901 et 1983

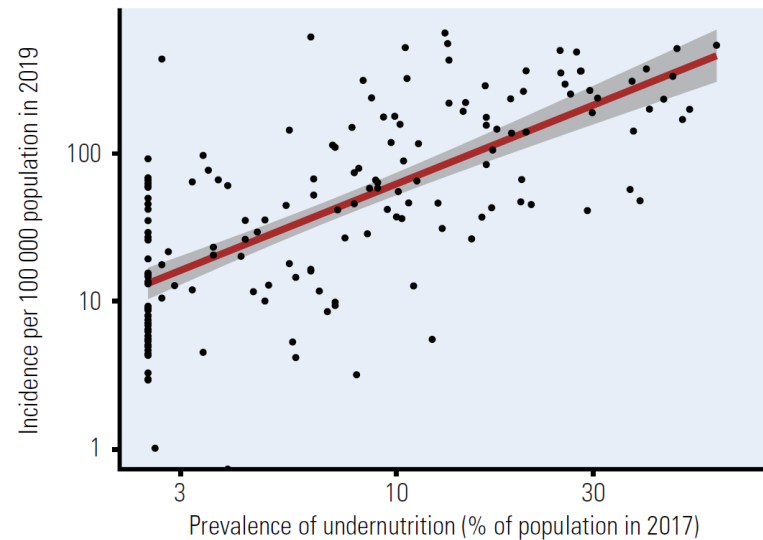
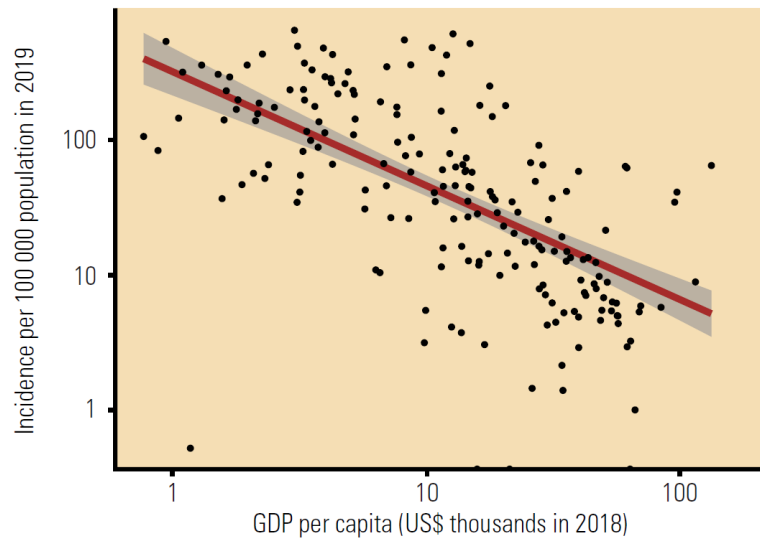


Épidémiologie de la tuberculose dans le monde

- 2 milliard d'infectés
- En 2019
 - 10 millions de nouveaux cas
 - 8 pays = 2/3 des cas : Inde (26%), Indonésie (9%), China (8%), Philippines (6%), Pakistan (6%), Nigéria (4%), Bangladesh (4%), Afrique du Sud (4%)
 - Co-infection VIH : 1 millions de cas (8%)
 - 1,4 millions de morts (dont 0,2 millions VIH+)

Maladie de la pauvreté

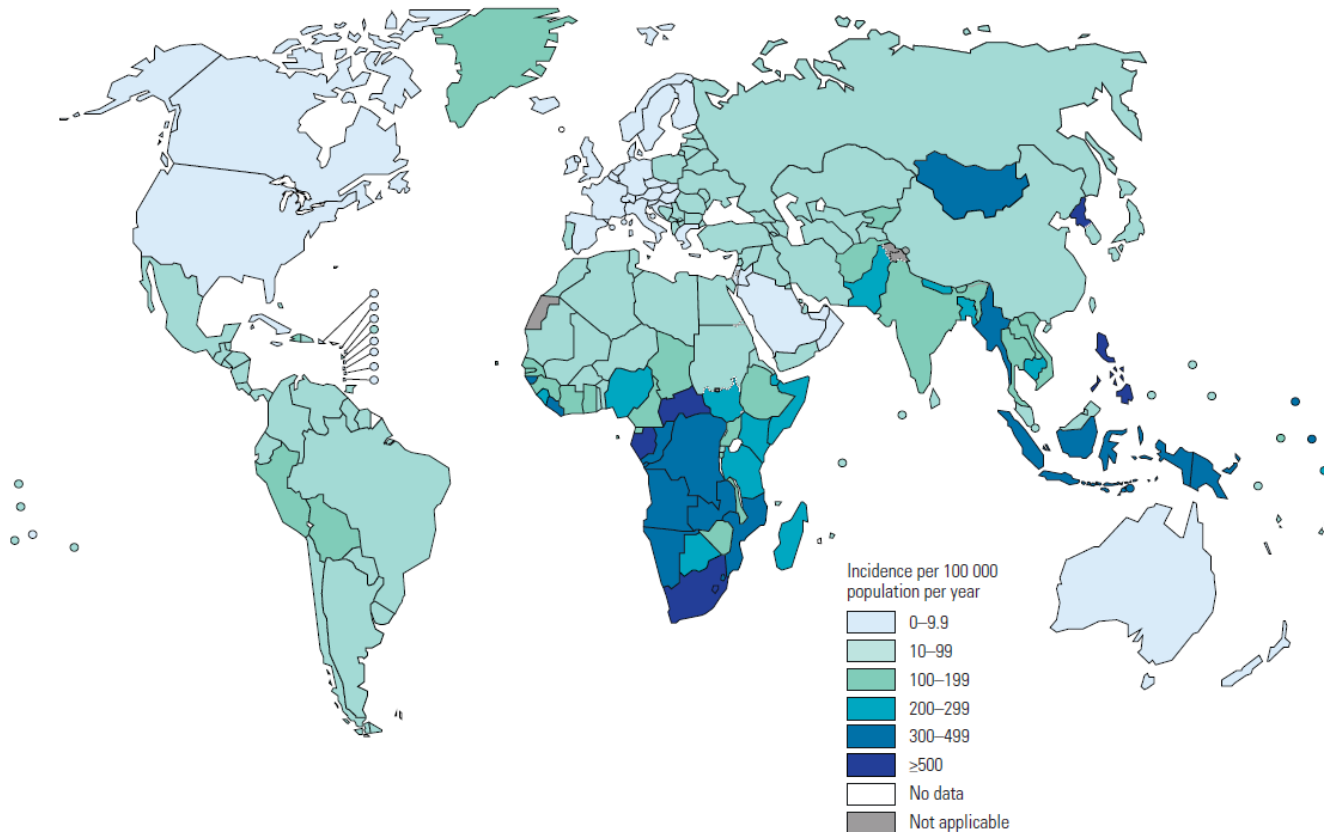
The relationship between GDP per capita and the prevalence of undernutrition, and TB incidence per 100 000 population



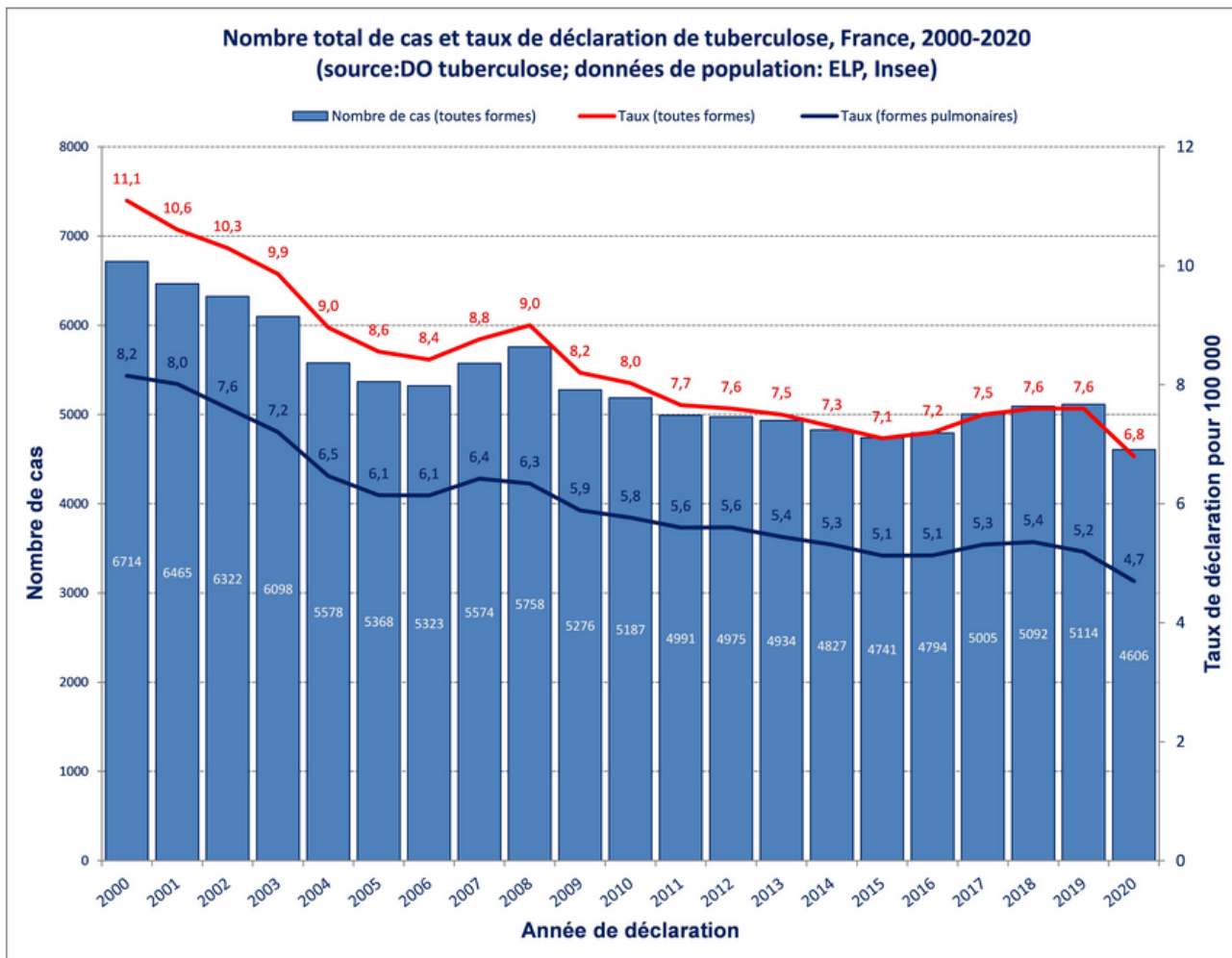
Incidence de la tuberculose dans le monde

- Rapport OMS 2020

Estimated TB incidence rates, 2019

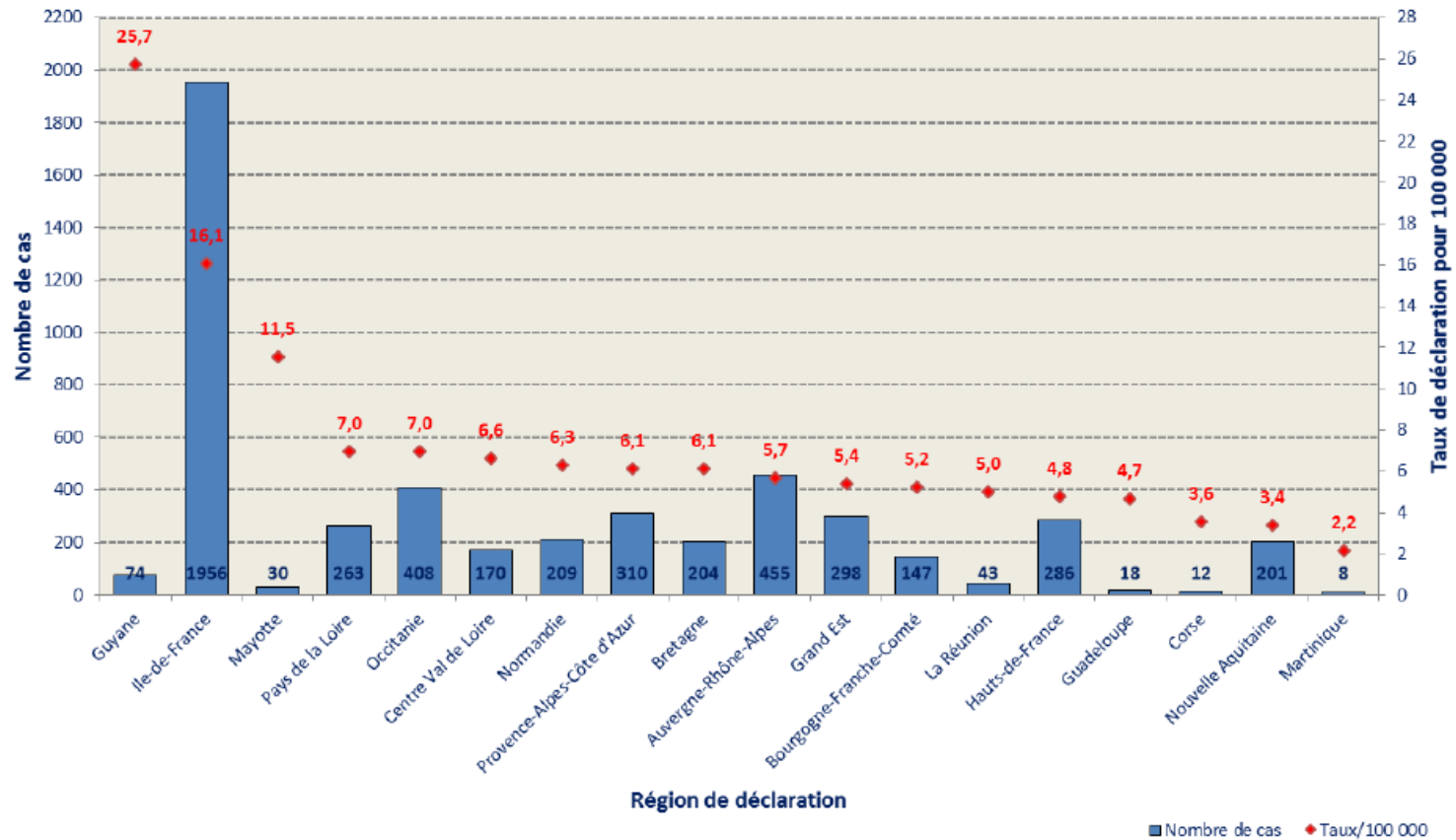


France : pays à faible incidence



Baisse continue de l'incidence
= devient une maladie rare = perte de l'expertise

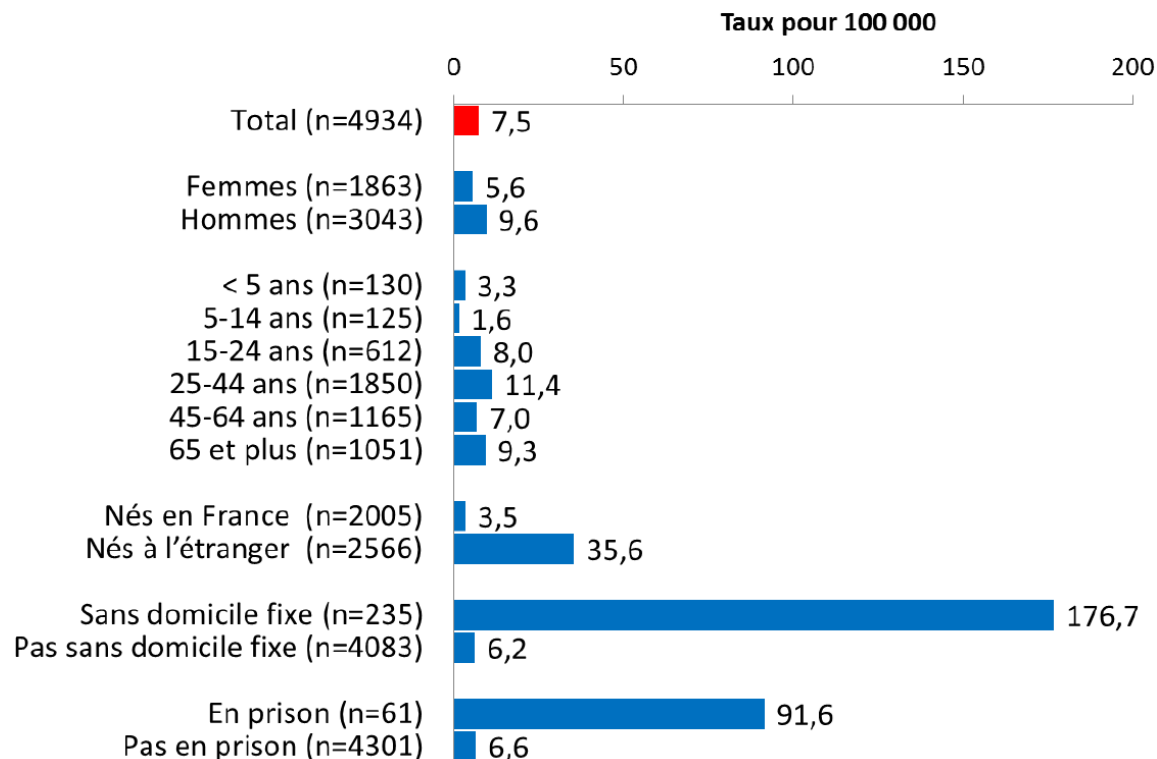
Incidence en France : disparités géographiques (Santé Publique France, données 2018)



Région de déclaration

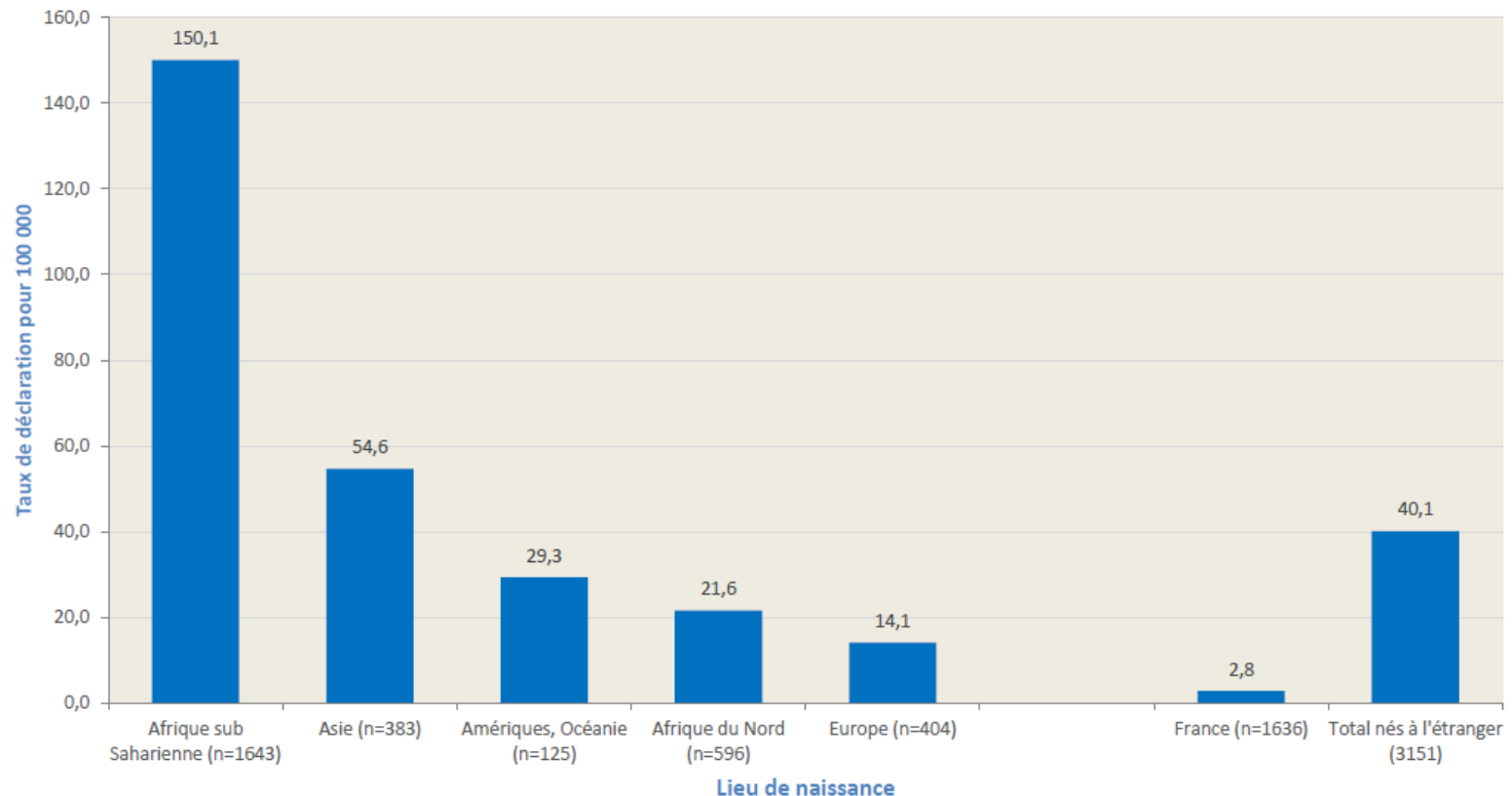
1/3 des cas en Ile-de-France

Incidence en France : autres disparités (InVS données 2013)



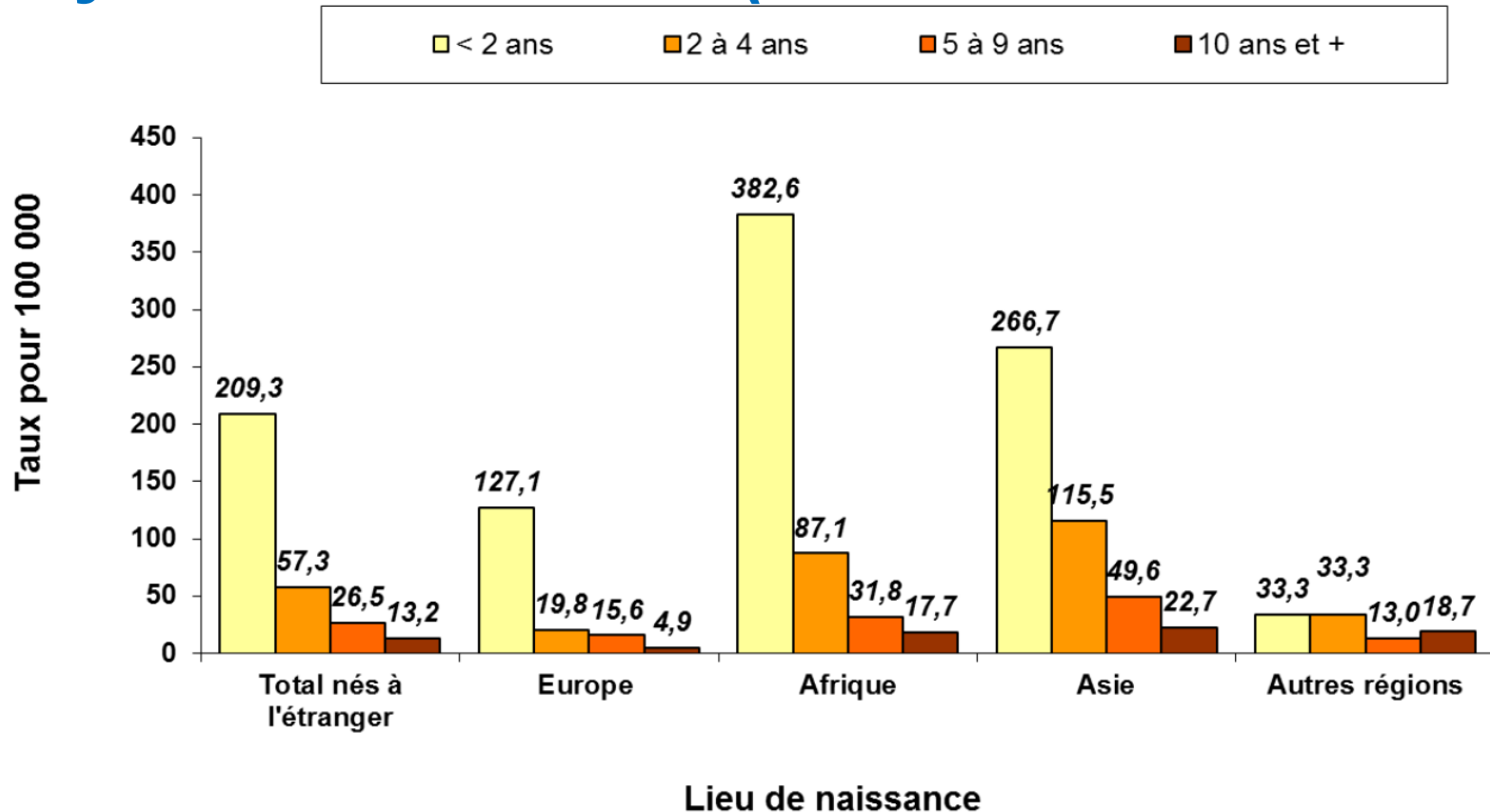
SDF, prisons = populations à risque

Incidence en France : disparités selon pays de naissance (InVS données 2018)



Incidence nés à l'étranger = 10x nés en France

Incidence en France : disparités selon pays de naissance (InVS données 2013)



TB survient dans les 2 premières années après l'arrivée en France

Conclusion épidémiologie

- Maladie de la pauvreté
- Populations à risque à connaître pour utiliser efficacement les outils diagnostiques
 - Naissance à l'étranger
 - SDF
 - Milieu carcéral
 - VIH

Résistances

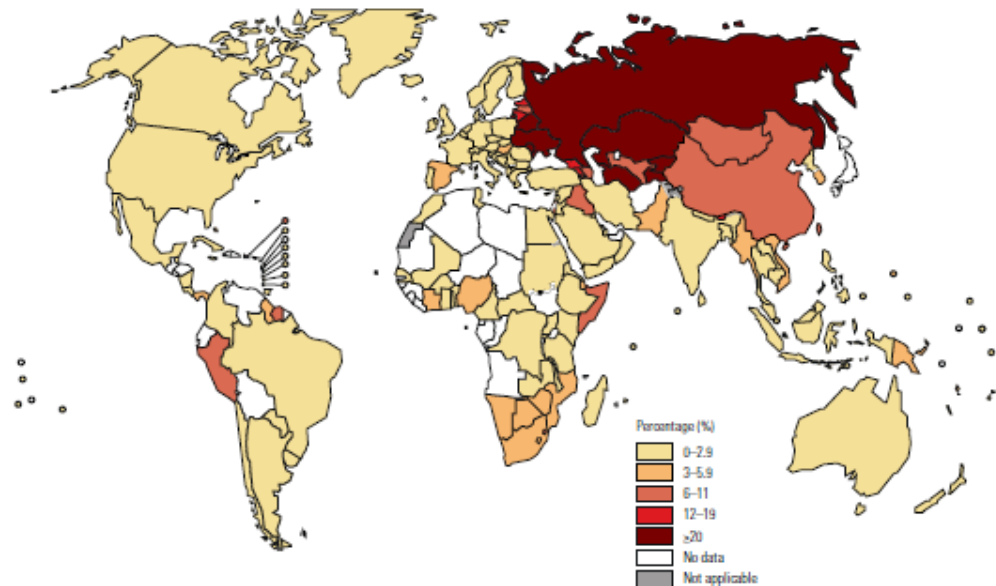
- La **multirésistance (MDR)** de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques est définie par la résistance simultanée à au moins :
 - isoniazide
 - rifampicine
- L'**ultrarésistance (XDR)** est définie par la résistance à l'isoniazide et la rifampicine ainsi que
 - fluoroquinolones
 - bédaquiline ou linézolide

Tuberculose : Multirésistance dans le monde

- Rapport OMS 2020
- Estimation : 465 000 nouveaux cas en 2019
 - Primaire : 3% des nouveaux cas
 - Secondaire : 18% des cas déjà traités
- 10% des cas MDR sont XDR

MDR-TB : % parmi les cas 2005-2020

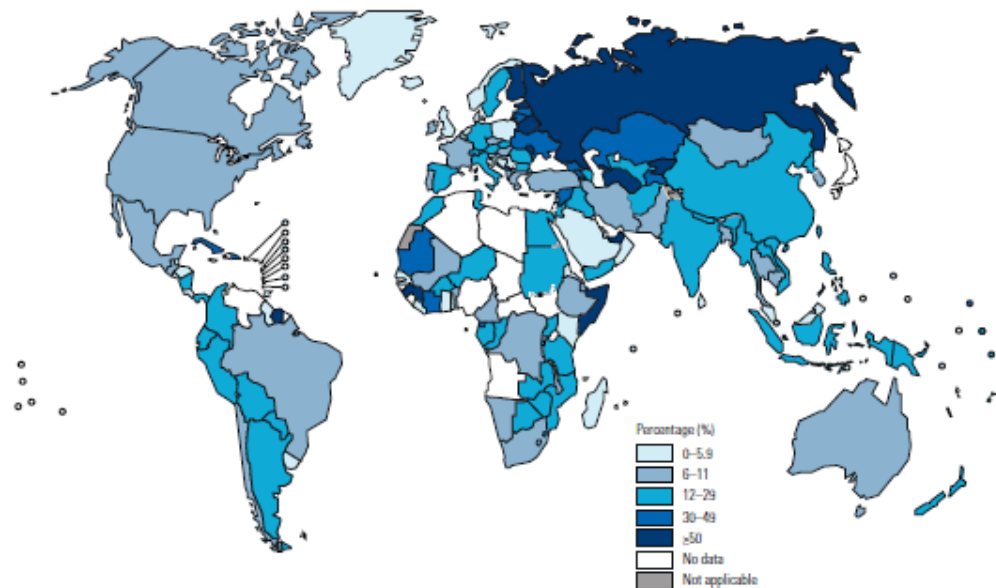
Percentage of new TB cases with MDR/RR-TB^a



^a Percentages are based on the most recent data point for countries with representative data from 2005 to 2020. Model-based estimates for countries without data are not shown. MDR-TB is a subset of RR-TB.

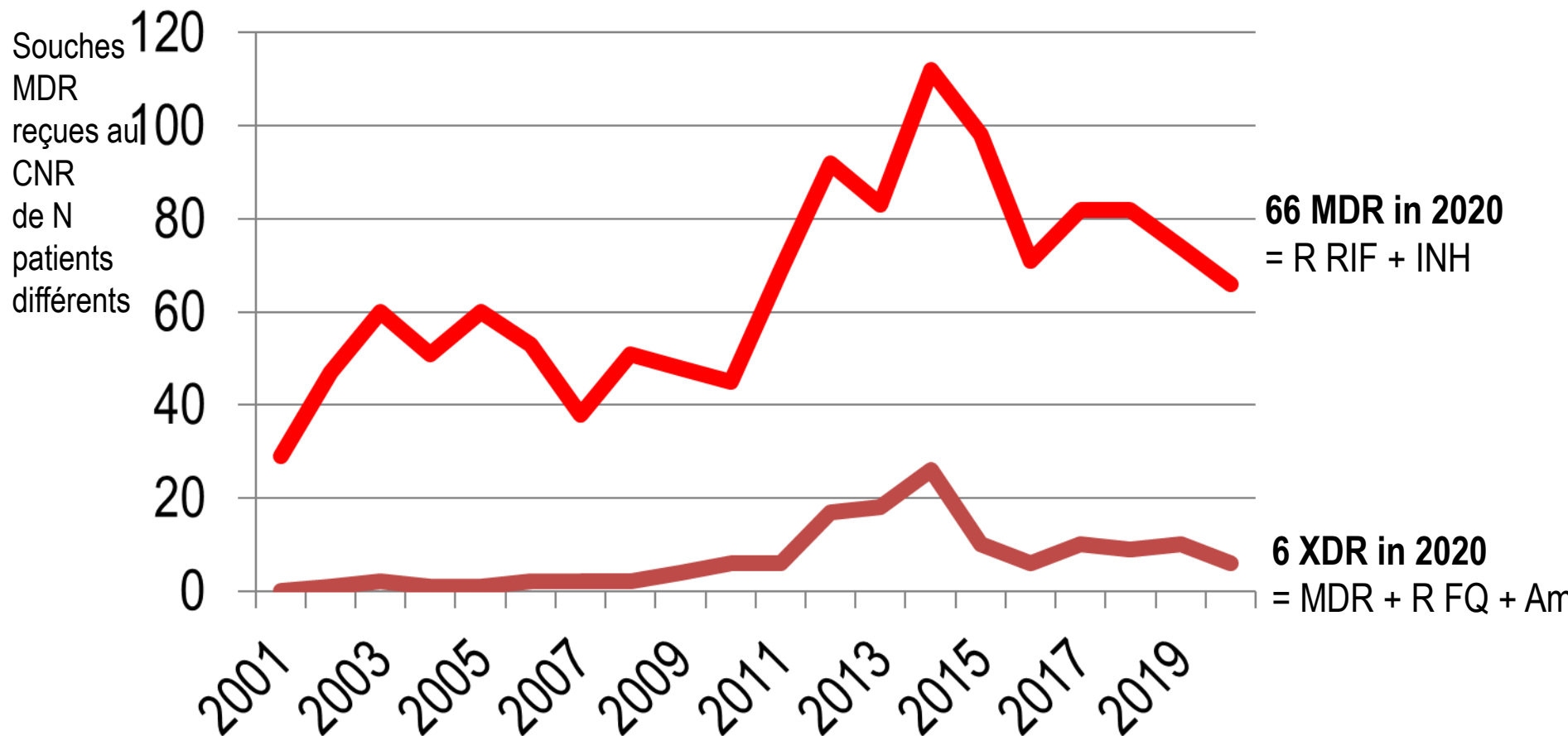
FIG. 4.31

Percentage of previously treated TB cases with MDR/RR-TB^a



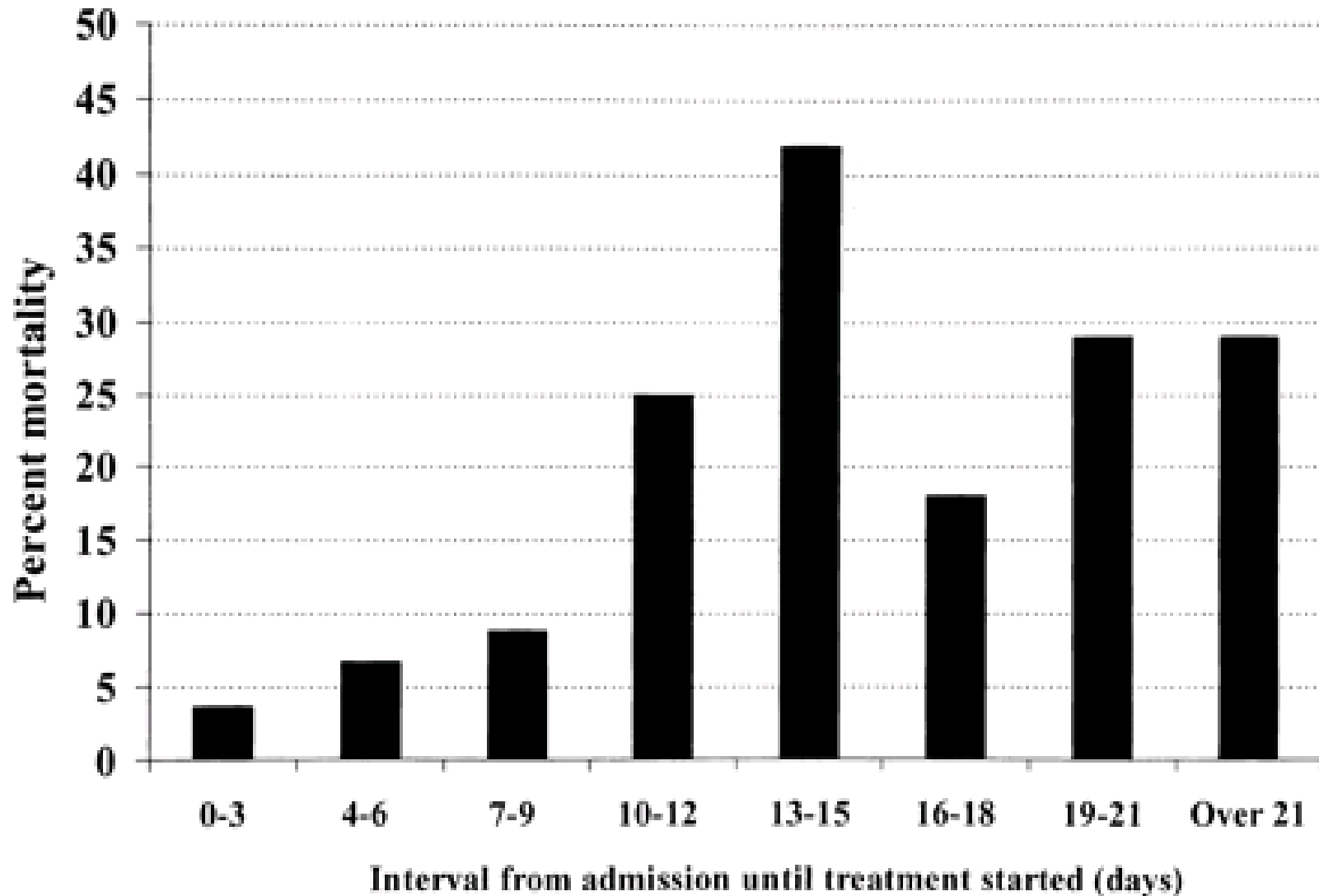
^a Percentages are based on the most recent data point for countries with representative data from 2005 to 2020. Model-based estimates for countries without data are not shown.

Evolution nombre MDR et XDR en France



Nombre de cas MDR x2 depuis 2012

Impact du retard thérapeutique sur la mortalité



Impact de l'expertise hospitalière sur les performances diagnostiques de la tuberculose

	TB pour 10 000 admissions			P
	0,2-3,3	3,4-9,9	>10	
N hôpitaux	7	7	2	
N patients	79	223	127	
Dg initial erroné	56%	58%	16%	<0.0001
Délai traitement > 7 jours	43%	35%	12%	<0.0001
Décès	23%	12%	6%	<0.0001

Délais français

Table 4 Variables associated with total diagnostic delay, patient delay and health system delay, multivariate analysis

Diagnostic delay	OR (95%CI)	P value
Total delay > 60 days		
Medical insurance	0.24 (0.08–0.75)	0.014
Previously treated for tuberculosis	0.28 (0.08–1.00)	0.049
Number of health care contacts	2.29 (1.41–3.73)	0.001
Patient delay > 14 days		
Fever at symptom onset	0.42 (0.19–0.92)	0.03
Being followed by a general practitioner	0.22 (0.08–0.61)	0.004
Health system delay > 14 days		
First health care contact in hospital	0.15 (0.07–0.35)	<0.001
Antibiotic treatment	4.37 (1.81–10.56)	0.001
Medical insurance	2.59 (1.08–6.21)	0.034
Asthenia at first health care contact	2.57 (1.01–6.56)	0.048

OR = odds ratio; CI = confidence interval.

Tattevin, IJTLD 2012

Délai 1ers symptômes – 1^{ère} consultation = 47 jours
Délai 1^{ère} consultation – diagnostic = 48 jours

Diagnostic Bactériologique

Prélèvements : lesquels?

- Expectations = 2
 - De bon volume
 - purulentes
- Si pas d'expectoration ou BAAR-
 - Expectoration induite = LBA > Tubages (niveau 3)
 - Probable intérêt des expectorations post-fibroscopie (niveau 2)

Laboratoire L3



Pression
négative



Accès sécurisé
via un sas



Masque FFP2 en permanence



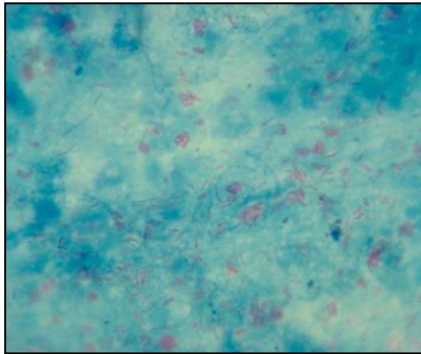
Manipulation sous
**Poste de
Sécurité
Microbiologique**

Sécurisé, couteux et contraignant

Microscopie

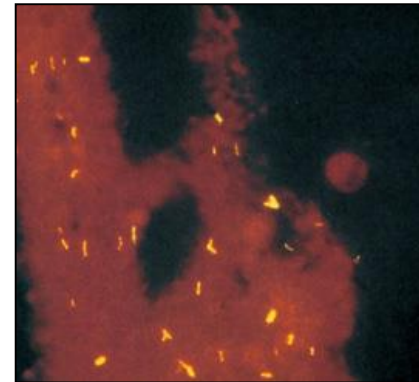
- Examen microscopique = étape clé car elle permet de dépister les formes les plus contagieuses (OMS)

Ziehl Neelsen (15 min)



Seuil =
 $5 \times 10^3 - 10^4$ bacilles/ml

Auramine (3 min)



Microscopie à fluorescence
avec lampe LED (prix Nobel 2014)



Culture

- Mise en culture : INDISPENSABLE car plus sensible (10 à 100 BAAR/ml), permet seule l'identification, la mesure de la sensibilité et le typage
 - Milieux solides ou liquides

Milieux	BAAR +	BAAR -
Solides	14-21 jours	21-42 jours
Liquides	5-10 jours	10-28 jours



- Identification antigénique : MPT64

La PCR

- Réaction de polymérisation en chaîne
- PCR mise au point en 1983 par Mullis
- L'amplification génique a pour but d'augmenter le nombre de copies d'un segment cible d'acide nucléique de manière à permettre sa détection
- Permet en théorie de détecter une molécule d'ADN
- Grand espoir pour le diagnostic de la tuberculose à partir des prélèvements

Performances de l'amplification génique dans le diagnostic bactériologique de la tuberculose

Tuberculose	Sensibilité	Spécificité	Prévalence	VPP	VPN
M+	98%	98%	85%	98%	90%
M-	72%	96%	5% ^a	?	?
			2% ^b	?	?
Extra-respiratoire (M-)	30%	98%	0,5%	?	?

a : pneumologie, SMIT, b : autres services

Des performances intrinsèques d'un test à la réalité : prélèvement respiratoire à examen microscopique négatif

Se = 72% Sp = 96%	Culture +	Culture -
Prévalence = 5%	5	95
PCR +	3,6 (5x0.72)	3,8 (95x0.04)
PCR -	1,4 (5x0.28)	91,2 (95x0.96)

Pas de PCR
« pêche à la ligne »

$$\text{VPP} = 3,6 / (3,6 + 3,8) \\ = \mathbf{49\%}$$

$$\text{VPN} = 91,2 / (91,2 + 1,4) \\ = \mathbf{98\%}$$

Tests de biologie moléculaire pour le diagnostic de la résistance

- Rifampicine (Innolipa-Rif TB, MTBDR*plus*, Xpert MTB-RIF)
 - 90% des cas synonyme de multirésistance
 - **Recommandé pour tout nouveau cas de TB dans les 72h**
- Isoniazide (MTBDR*plus*)
- Ethambutol (MTBDR*s/*)
- Fluoroquinolones (MTBR*s/*)
- Amikacine (MTBDR*s/*)

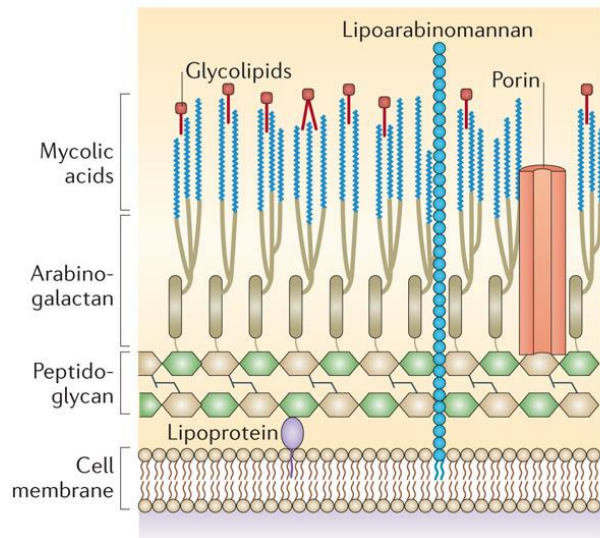
Permettent un diagnostic rapide mais ne remplacent pas l'antibiogramme phénotypique traditionnel

TRAITEMENT

TB à bacilles sensibles

Résistance naturelle

Imperméabilité



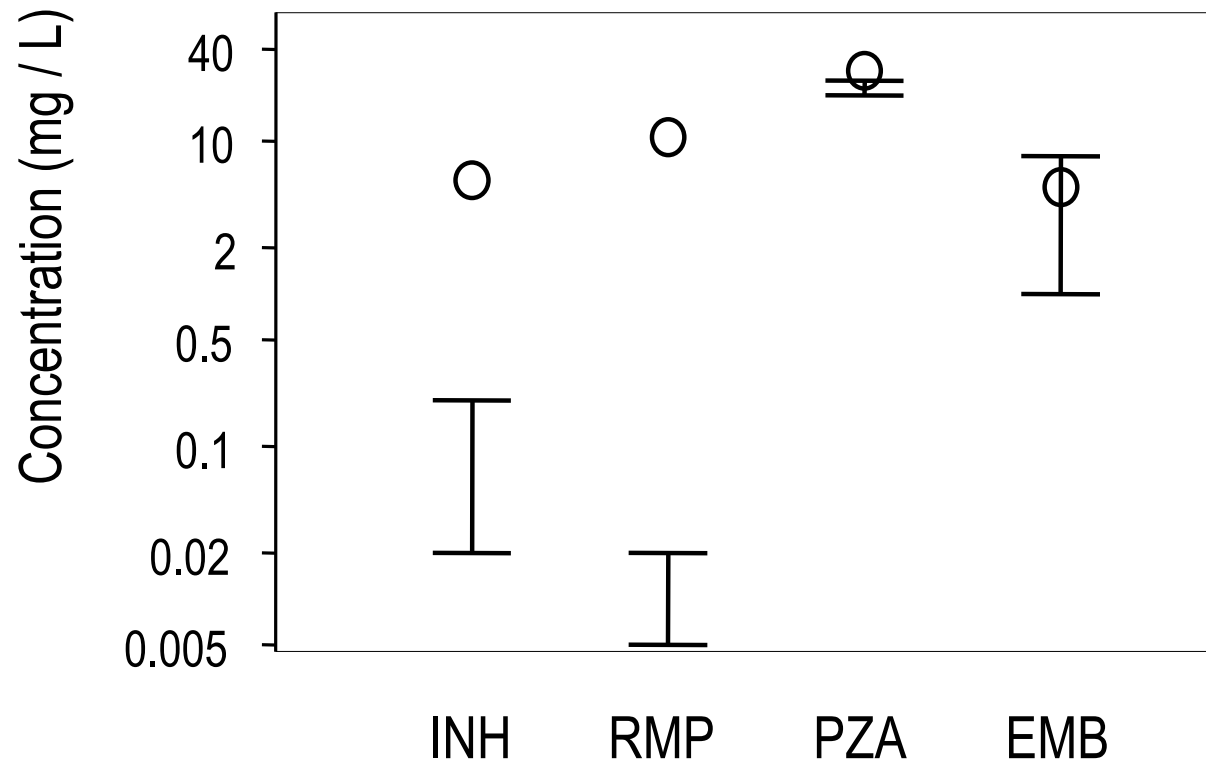
	mécanisme	ATB
Modification de cible	<i>erm37</i> (méthyltransférase)	macrolides
Modification d'ATB	<i>blaC</i> (bêta-lactamase)	beta-lactamines

- Tolérance aux antibiotiques (Aldridge, Microbiol Spectr 2014)
 - Régulon de dormance en hypoxie : DosR (Voskuil, J Exp Med 2003)
 - Biofilms
 - Pompes d'efflux (Adams, Cell, 2011)

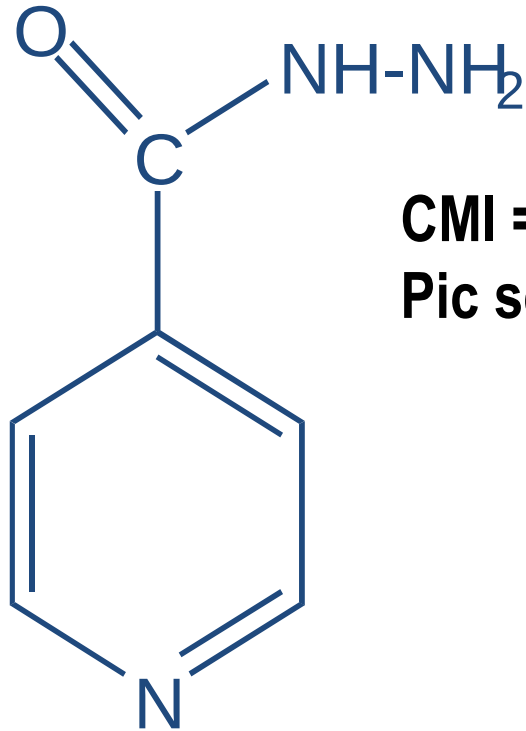
TRAITEMENT

Les 4 molécules « piliers »
du traitement standard

Concentration sérique des antituberculeux et concentrations minimales inhibitrices



Isoniazide

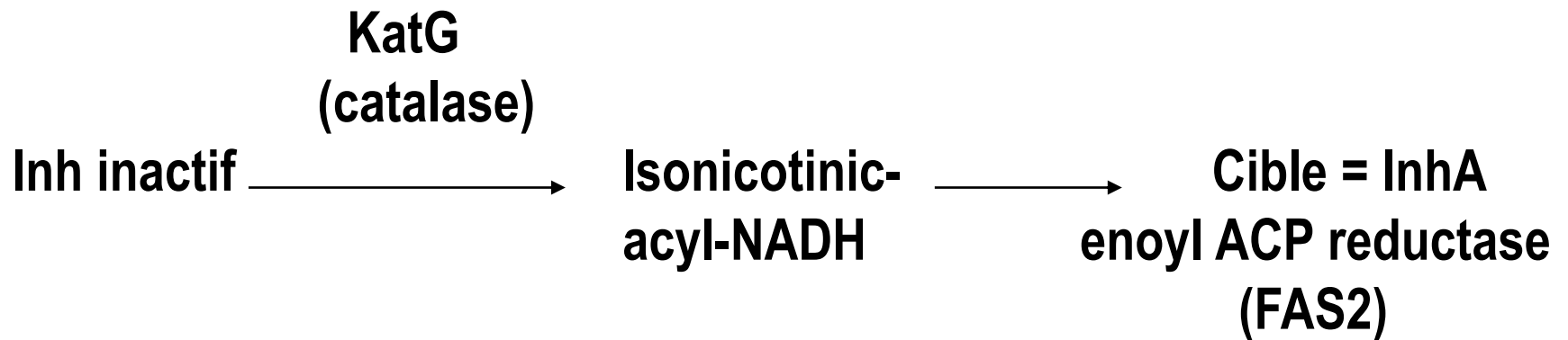


CMI = 0,05 mg/l

Pic sérique = 3 à 5 mg/l (5 mg/kg)

Meyer H, Mally J. Monatshefte Chemie 1912;33:393-414

Isoniazide : mode d'action



- Le complexe Inh-NADH se lie à la protéine InhA avec une forte affinité et bloque le site actif $\Rightarrow$ inhibition de la synthèse des acides mycoliques à longue chaîne (FASII) = inhibition synthèse paroi (Lei , JBC 2000)

[illegible]

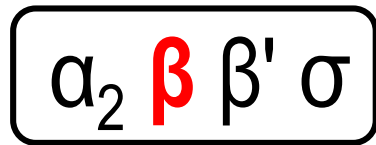
Pic sérique = 10 à 15 mg/l (10 mg/kg)

*Maggi N, Pasqualuci C, Ballotta R, Sensi P.
Chemotherapy 1966;11:285-92*



Rifampicine : mode d'action

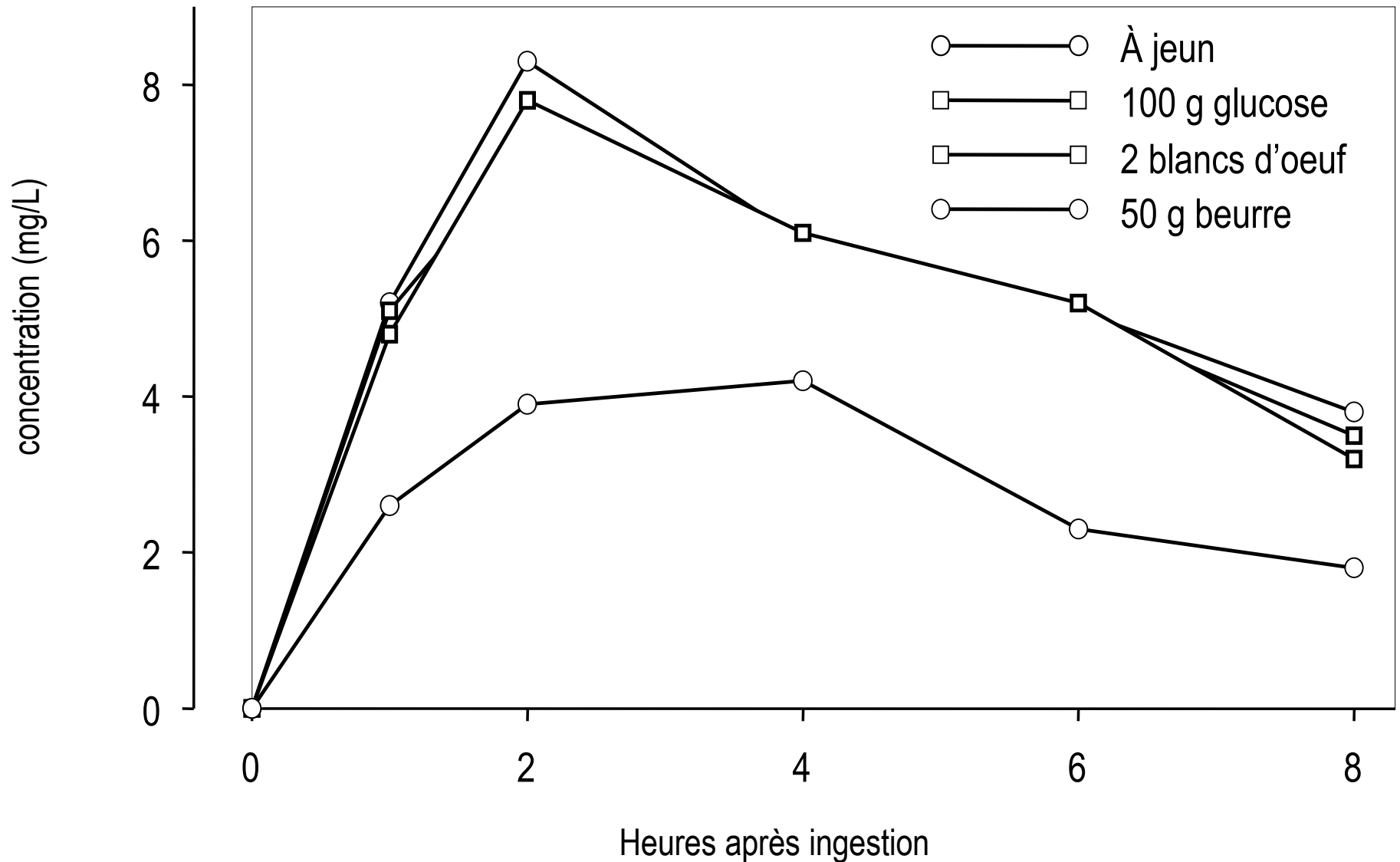
- Mode d'action :
 - Se fixe à la sous-unité beta de l'ARN polymérase :



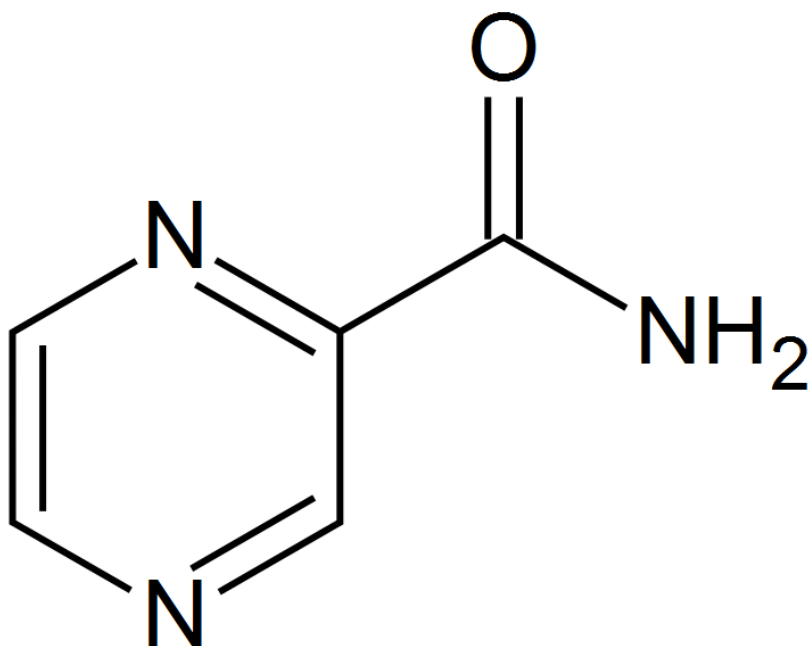
rifampicine

- Empêche l'initiation de la transcription : perturbe la synthèse des ARN messagers (*Severinov et coll., J Biol Chem, 1993*)

Pharmacocinétique de la Rifampicine



Pyrazinamide



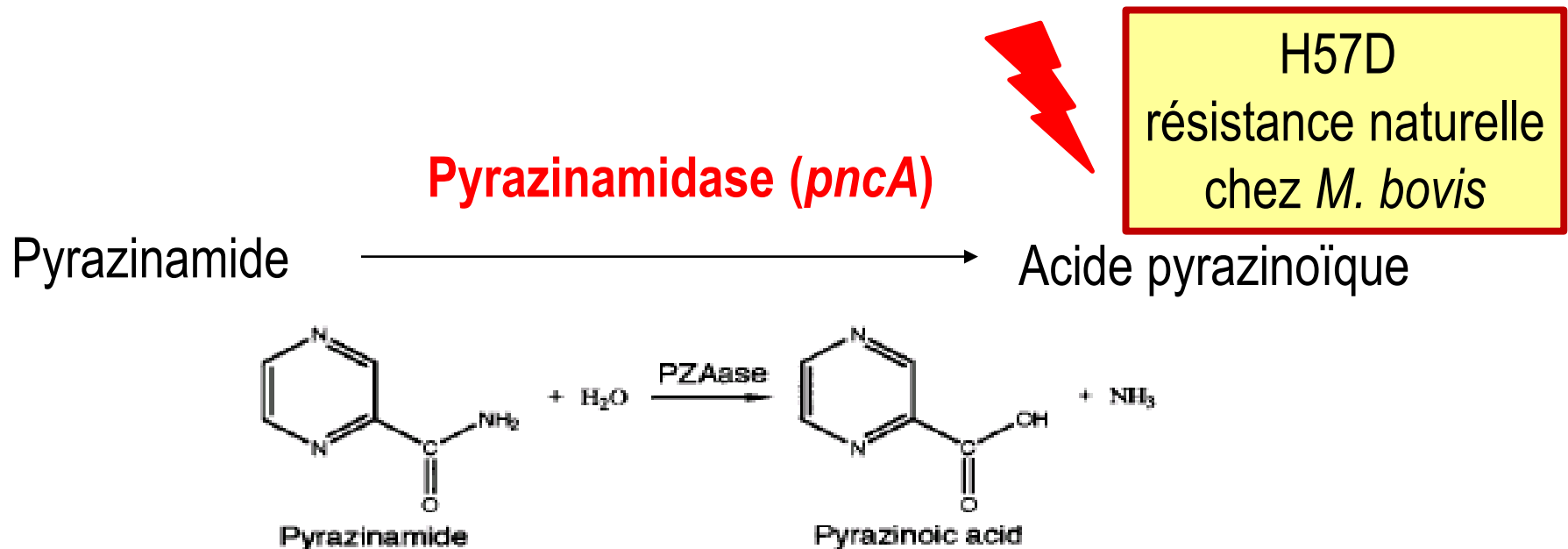
CMI = 6 à 50 mg/l à pH 5,5

Pic sérique = 30 mg/l (20 mg/kg)

Kushner S, et al. Am J Chem Soc 1952;74:3617

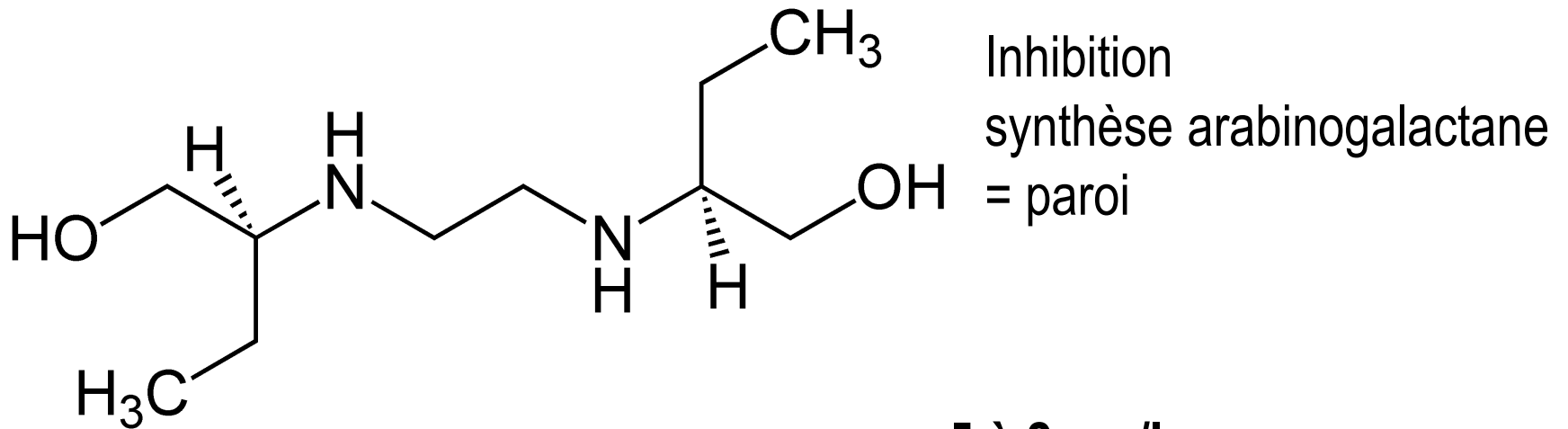
Pyrazinamide : mode d'action

- Mode d'action du pyrazinamide (*Zhang, Int J Tuberc Lung Dis, 2003*)



- Cible : une cible possible de l'acide pyrazinoïque est FAS1 ("fatty acid synthetase") : complexe enzymatique impliqué dans la biosynthèse des phospholipides à chaîne courte (*Zimhony et coll., Nature Med, 2000*)

Ethambutol



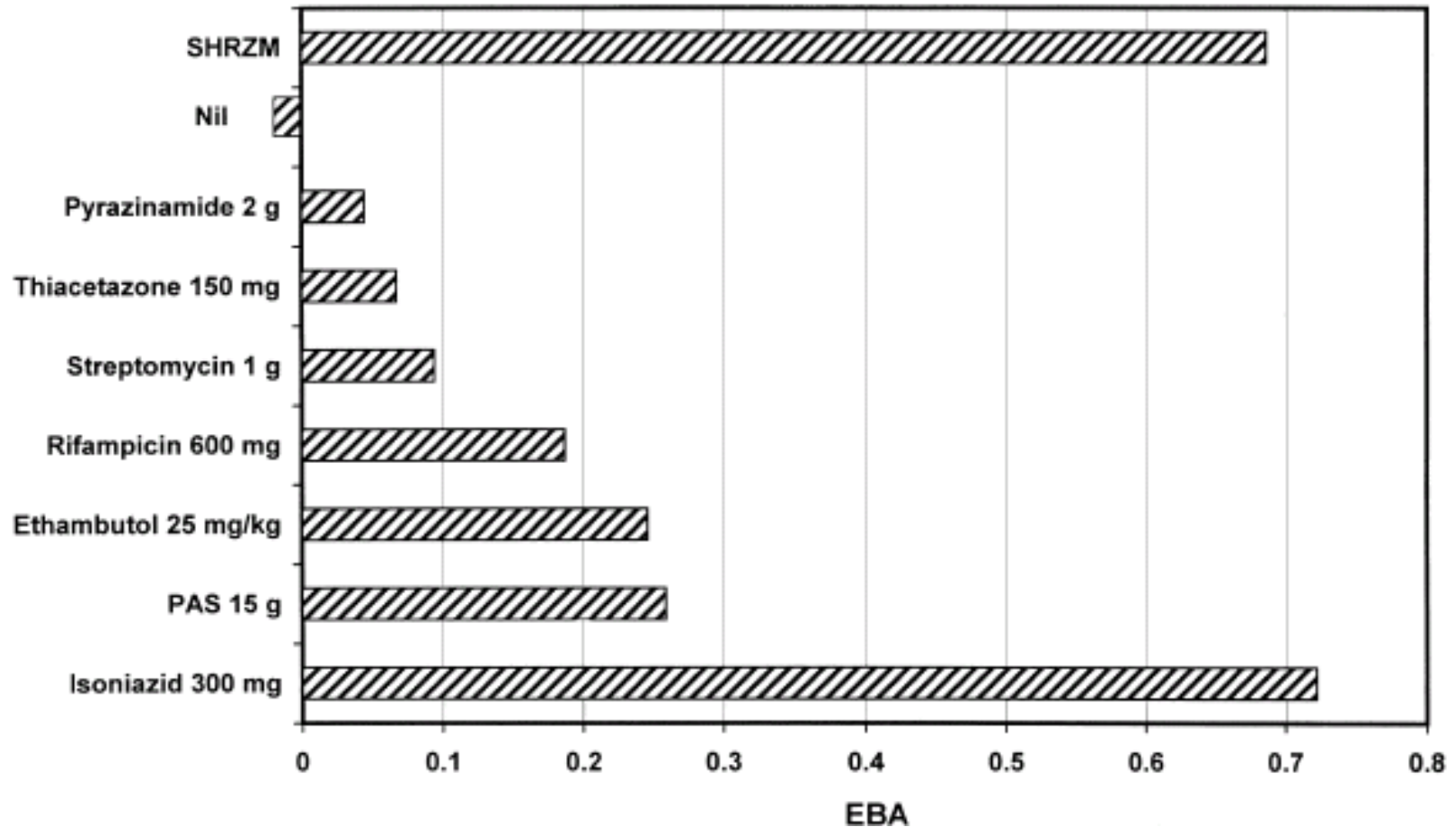
CMI = 0,5 à 2 mg/l

Pic sérique = 2-3 mg/l (25 mg/kg)

Thomas JP, et al. Am Rev Respir Dis 1961;83:891-3

Le rôle des différents antituberculeux

Activité bactéricide initiale des antituberculeux

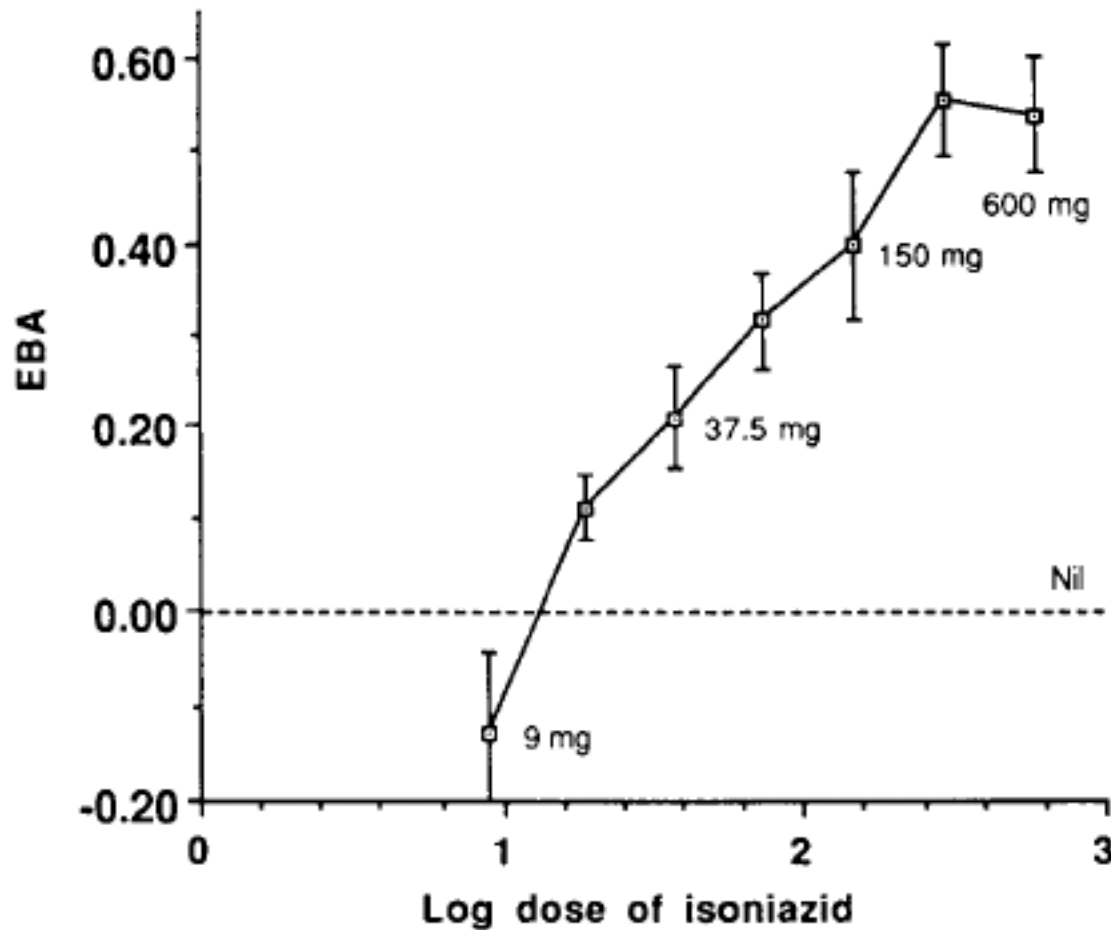


SHRZM : streptomycine+isoniazide+rifampicine+pyrazinamide+éthambutol

Nil : aucun traitement

Jindani, 1980

Activité bactéricide initiale de l'isoniazide en fonction de la posologie

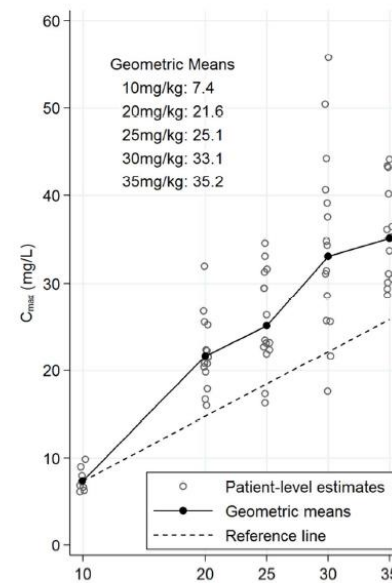
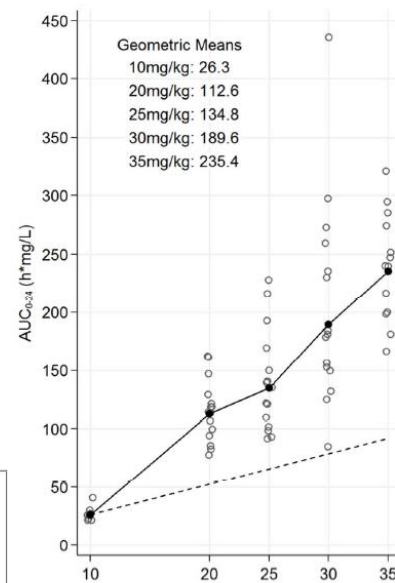
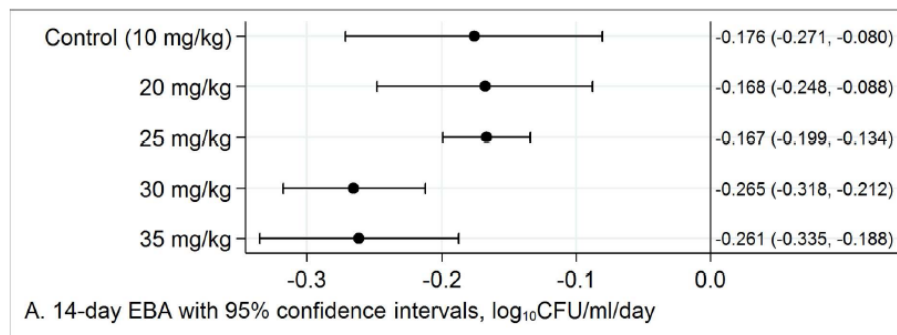
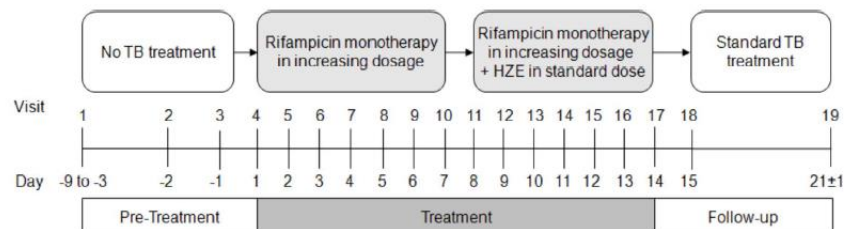


Concentrations sériques (mg/l)	Activité bactéricide initiale moyenne (log10)
0-0,5	-0.034
0,5-1	0.342
1-,1,5	0.455
1,5-2	0.390
2-3	0.609
3-6	0.633
≥6	0.526

Donald, 2004

⇒ Au moins 2 mg/L de pic

Rifampicine forte posologie



Boeree, AJRCCM 2015

Augmentation activité bactéricide à partir de 30 mg/kg

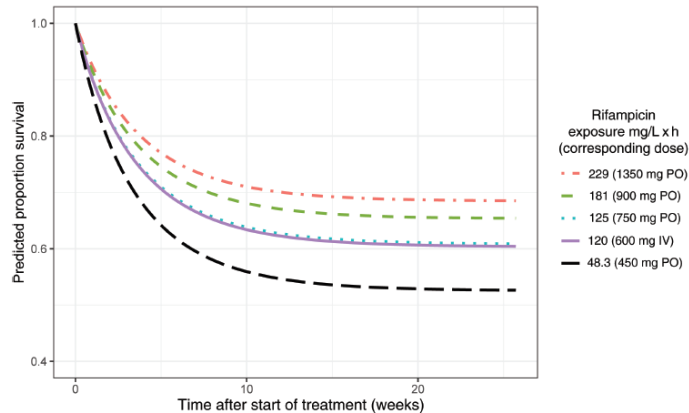
Tolérance correcte sur 2 semaines

Confirmé à 12 semaines (Boeree, LID 2017)

Dose max tolérée 40 mg/kg (Te Brake ERJ 2021)

Traitement méningite TB

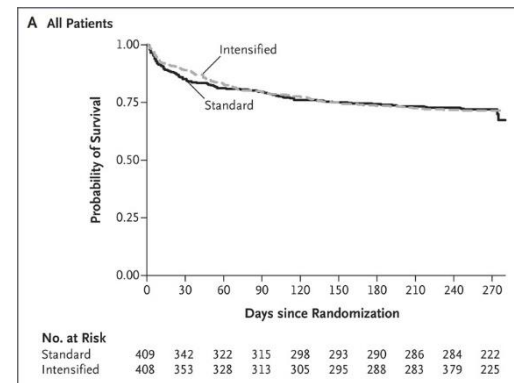
- Ruslami, Lancet 2013
 - Méningite tuberculeuse : randomisation rifampicine 450 mg PO (=10 mg/kg) ou 600 mg IV (=13 mg/kg) et éthambutol ou moxifloxacine 400 mg ou 800 mg
- Heemskerk, N Engl J Med 2016
 - Rifampicine 15 mg/kg, lévofloxacine 20 mg/kg
- Svensson, CID 2020 : modélisation



	Oral rifampicin 450 mg	Intravenous rifampicin 600 mg	Total
Ethambutol 750 mg	7/12 (58%)	3/10 (30%)	10/22 (45%)
Moxifloxacin 400 mg	6/10 (60%)	2/9 (22%)	8/19 (42%)
Moxifloxacin 800 mg	7/9 (78%)	5/10 (50%)	12/19 (63%)
Total	20/31 (65%)	10/29 (34%)	30/60 (50%)

Data are n/N (%). All patients received standard dose isoniazid, pyrazinamide, and adjunctive corticosteroids.

Table 5: 6 month mortality by rifampicin regimen

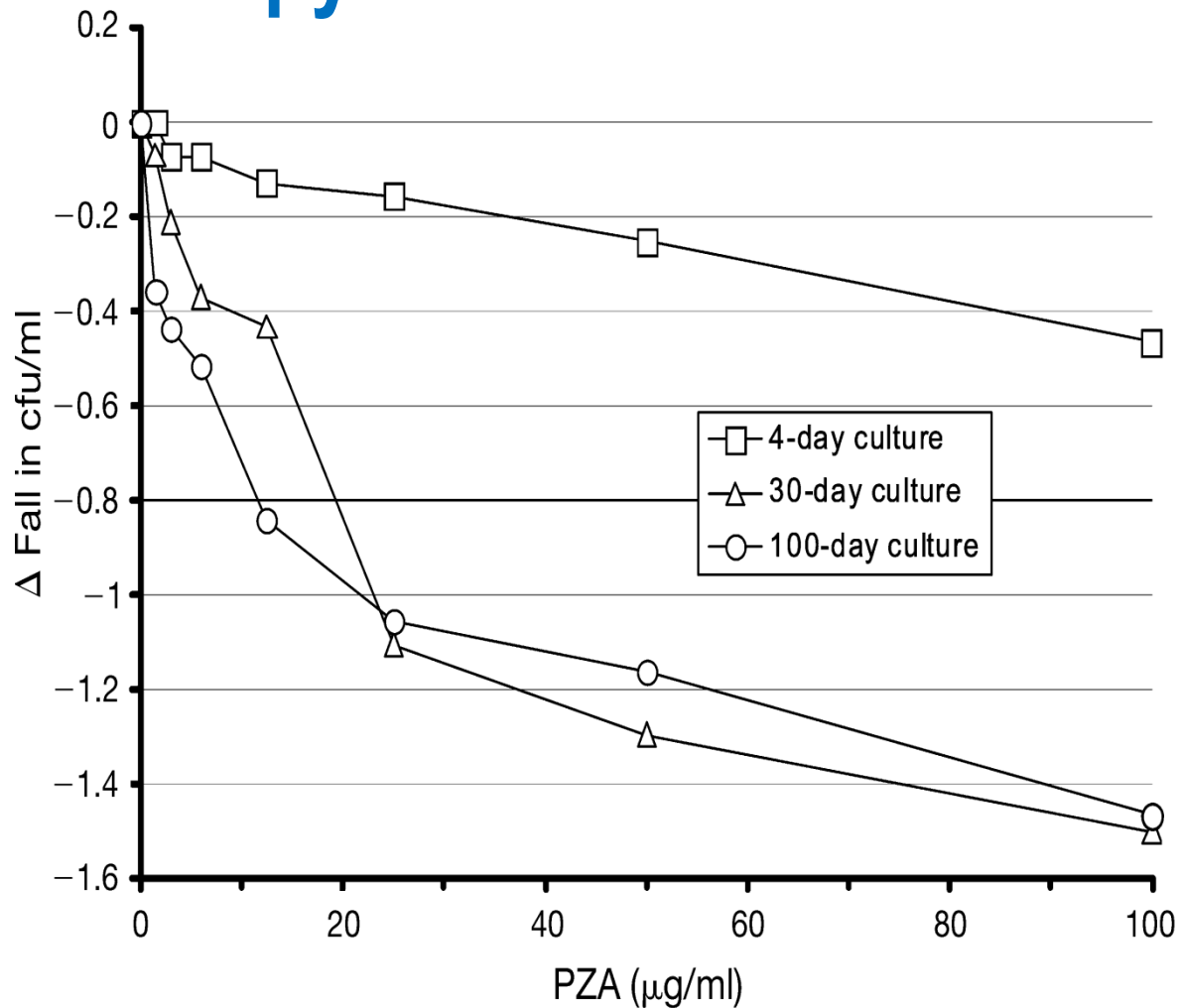


En faveur de majoration rifampicine au moins 30 mg/kg

Activité sur les bacilles «dormants» : isoniazide et rifampicine

- Bacilles «endormis » in vitro par refroidissement à 8°C
 - isoniazide et rifampicine inactifs
 - Bacilles à 8°C réchauffés de façon transitoire à 37°C
 - isoniazide inactif
 - rifampicine active
- Rifampicine active sur bacille « endormis » ayant de courtes périodes d'activité métabolique = activité stérilisante

Activité sur les bacilles «dormants» : pyrazinamide



Hu, 2006

→ pyrazinamide actif sur bacilles à métabolisme ralenti = activité stérilisante

TRAITEMENT

Choix d'une régime thérapeutique

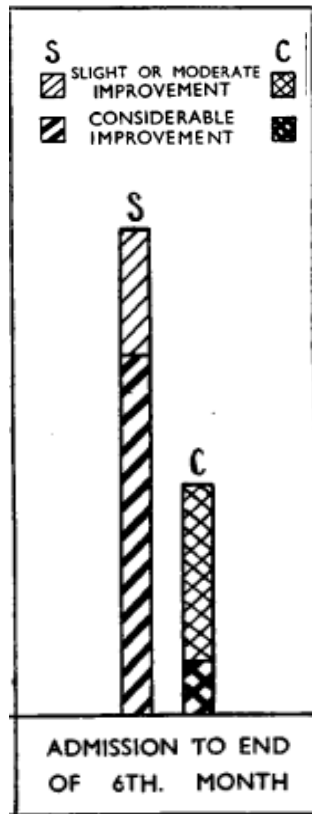
2 caractéristiques du traitement

- **Plusieurs antibiotiques**
- **Traitement long**

BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 30 1948

STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION



Expectoration BAAR+	
J0	40
M3	16
M6	24

Malgré amélioration radiologique spectaculaire, re-positivation des expectorations à 6 mois, que s'est-il passé?

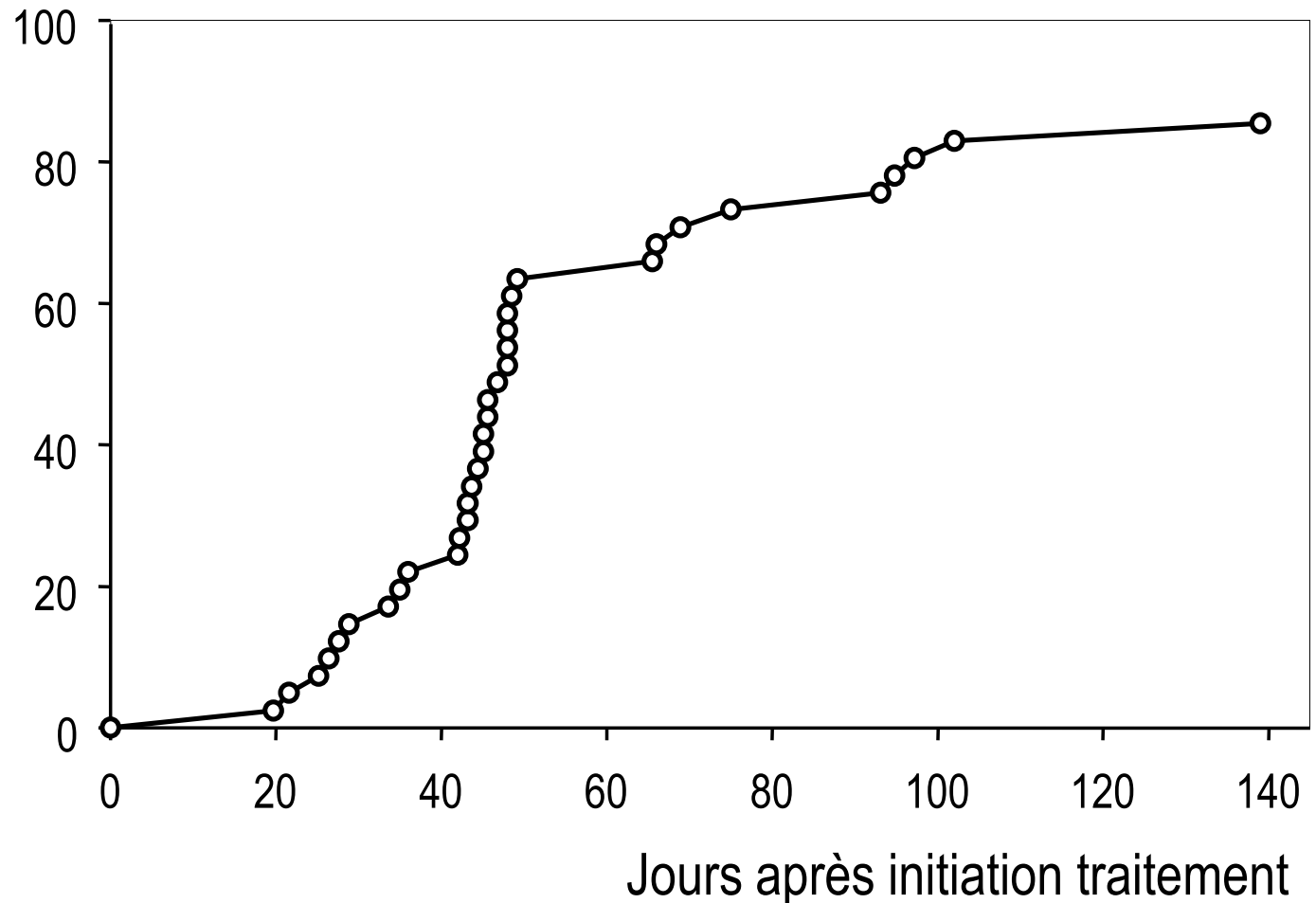
BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 30 1948

STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

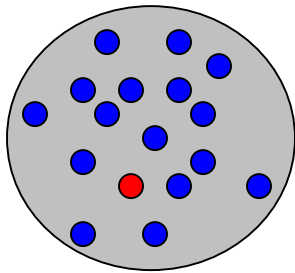
A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION

Pourcentage cumulatif
de bacilles résistants



Bases microbiologiques : sélection de mutants résistants, l'exemple de la rifampicine

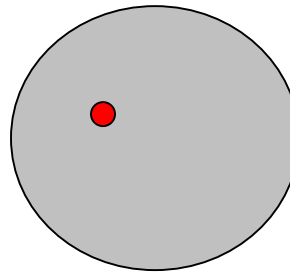
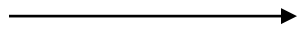
Caverne = 10^8 bacilles



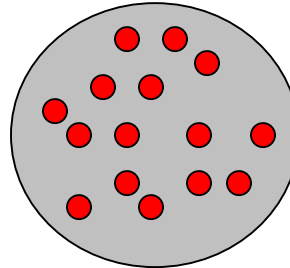
Population bacillaire sensible

Mutant R-RIF = 10^{-8}

Rifampicine



Monothérapie effective



Population bacillaire devenue résistante

= résistance acquise ou secondaire

- Bacille sensible
CMI = 0,5 mg/L

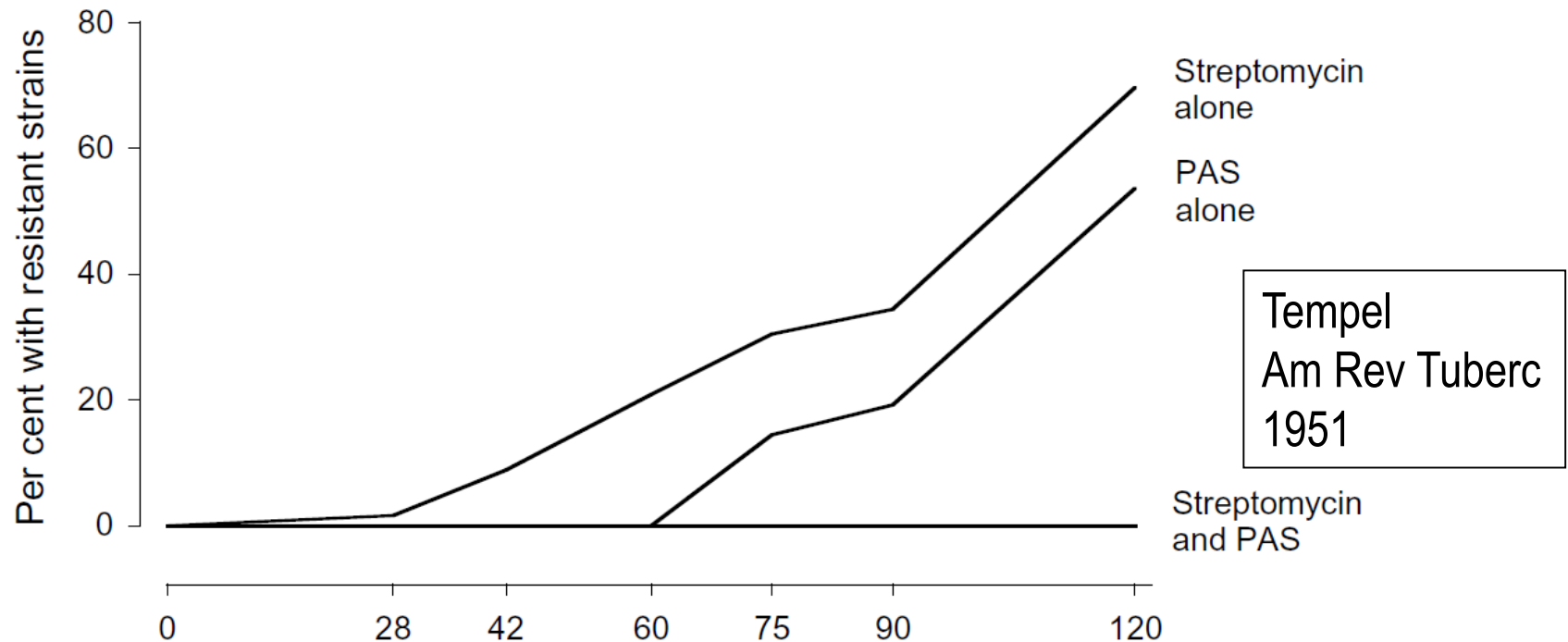
Pic sérique
rifampicine = 10 mg/L
- Bacille résistant
à l'antibiotique
CMI > 100 mg/L

Antibiotique	Concentration	Fréquence de mutants
pyrazinamide	100mg/L	10^{-5}
isoniazide	0,2mg/L	10^{-6}
streptomycine	2mg/L	10^{-6}
rifampicine	1mg/L	10^{-8}
bedaquiline	0,5mg/L	10^{-8}
linézolide	8mg/L	10^{-9}

Cas secondaires = résistance primaire

Comment prévenir la sélection de mutants résistants?

- 1949 : streptomycine + PAS



⇒ Prévention de la sélection de mutants résistants grâce à l'association d'antituberculeux

Une bithérapie peut-elle suffire ?

Isoniazide + rifampicine



?

Une bithérapie ne suffit pas

Isoniazide + rifampicine



Souche
résistante
isoniazide

7% résistance
primaire
(France 2017)

Monothérapie
rifampicine

⇒ **multirésistance !**

Une trithérapie

Isoniazide + rifampicine + **éthambutol**



Souche
résistante
isoniazide

bithérapie

⇒ **pas de multirésistance**

Une trithérapie...

Isoniazide + rifampicine + pyrazinamide



Souche
résistante
isoniazide



Une trithérapie...

mais pas n'importe laquelle

Isoniazide + rifampicine + pyrazinamide



Souche
résistante
isoniazide

actif à pH acide

peu actif sur les bacilles en multiplication

⇒ peu actif sur les bacilles de la caverne

à risque de sélection de mutants résistants

⇒ risque de multirésistance !

A propos d'un vrai cas

- Homme 30 ans, né en Tunisie
 - Maladie de Wegener, profonde immunosuppression médicamenteuse
 - Tuberculose miliaire (hémoculture positive)
 - Quadrithérapie
 - Souche résistante isoniazide et éthambutol !
 - Amélioration clinique
 - 2 mois plus tard, rechute sur un abcès fessier
 - **Souche multirésistante !**
- ⇒ Incapacité du pyrazinamide à prévenir la sélection de mutants résistants à la rifampicine

Inefficacité du pyrazinamide ?

- Int J Tuberc Lung Dis. 1997
- Tuberculosis Research Centre, Madurai, Inde.
- 1203 patients

	Souches Résistantes à l'isoniazide
	Fin de traitement, Réponse défavorable
Isoniazide+rifampicine+pyrazinamide+ <u>éthambutol</u> 2 mois puis Isoniazide+rifampicine+ <u>éthambutol</u> 4 mois	12/59 (20%)
Isoniazide+rifampicine+pyrazinamide 2 mois puis Isoniazide+rifampicine 4 mois	46/74 (62%)

p<0.05

2 caractéristiques du traitement

- **Plusieurs antibiotiques :**
 - pour prévenir un échec par sélection de mutants résistants
- **Traitement long**

Longueur du traitement

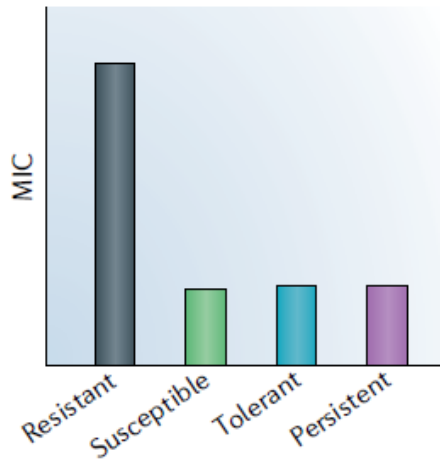
- Isoniazide + streptomycine + PAS
 - 1 an : 22% de rechutes
 - 2 ou 3 ans : 4% de rechutes
- Nécessité d'un traitement long

MRC, Tubercle, 1962

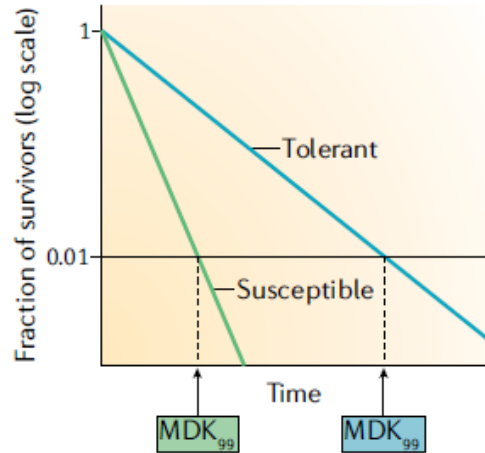
Persistence

Balaban, Nat Rev Microbiol 2019

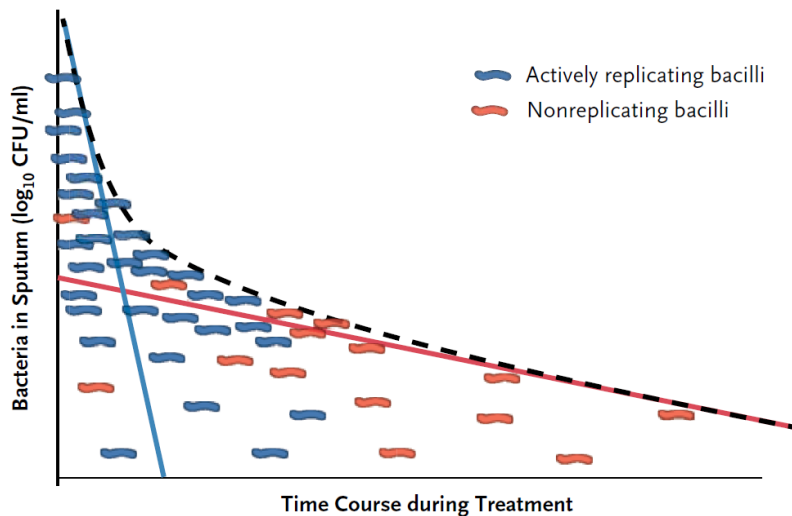
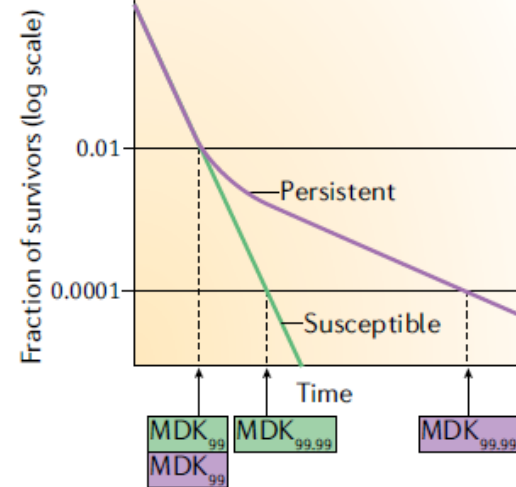
a Antibiotic resistance characterized by higher MIC



b Antibiotic tolerance characterized by slower killing



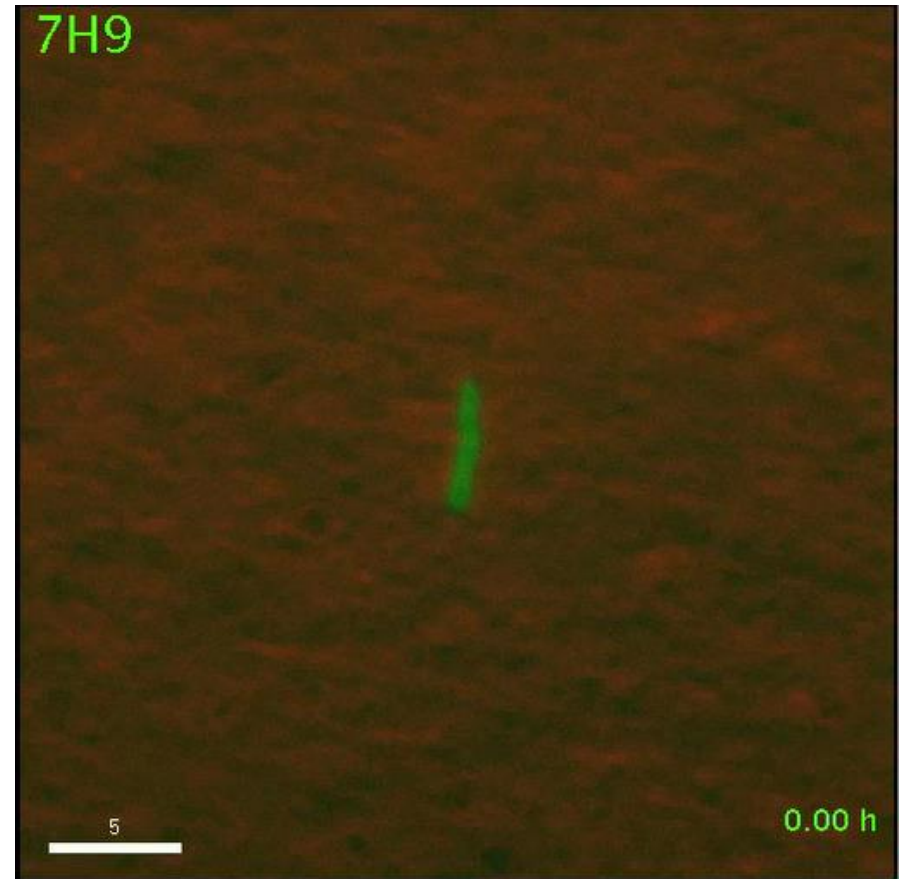
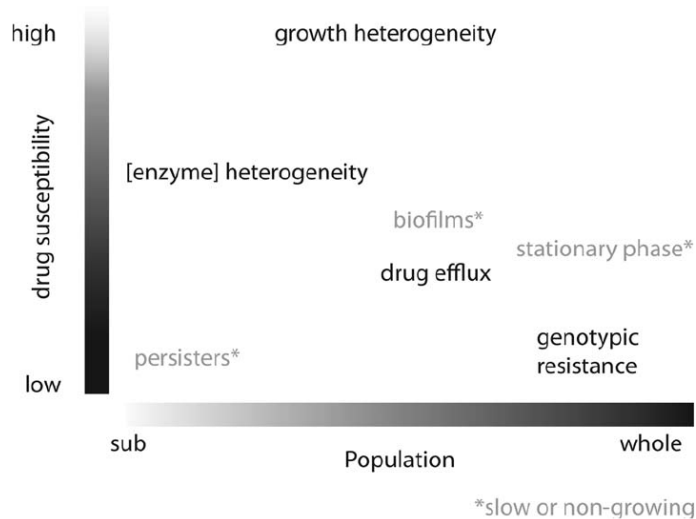
c Antibiotic persistence characterized by biphasic killing



Bacilles
« persistants » à
l'origine des rechutes

Mécanismes de persistance

- Régulon de dormance en hypoxie : DosR (Voskuil, J Exp Med 2003)
- Biofilms
- Pompes d'efflux (Adams, Cell, 2011)
- KatG pulsé (Wakamoto, Science 2013)



Rifampicine et caséum

- Prideaux, Nature Medicine 2015, Sarathy, AAC 2018

Activité bactéricide dans caséum

Pénétration RIF dans différentes lésions pulmonaires

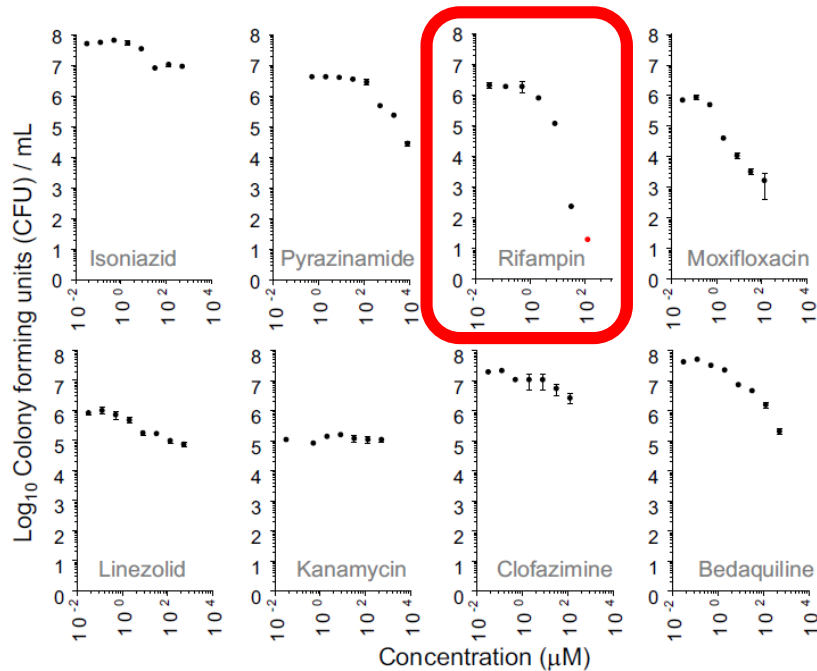
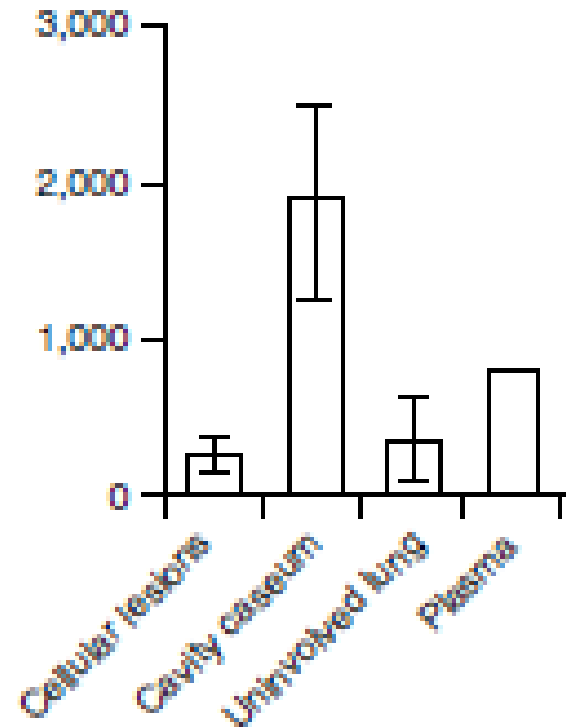


FIG 2 Bactericidal activity of eight standard TB treatment drugs in caseum. Data are expressed as log₁₀ of average CFU per milliliter of homogenized caseum from three replicates. A red dot highlights data points below the limit of detection (LOD [approximately 20 CFU]); i.e., no CFU was recovered from the lowest dilution of caseum homogenate plated. Standard deviations are indicated by error bars.



Accumulation de rifampicine dans le caséum pourrait expliquer sa capacité à réduire la durée du traitement

Raccourcissement de la durée du traitement antituberculeux grâce aux antibiotiques dits stérilisants

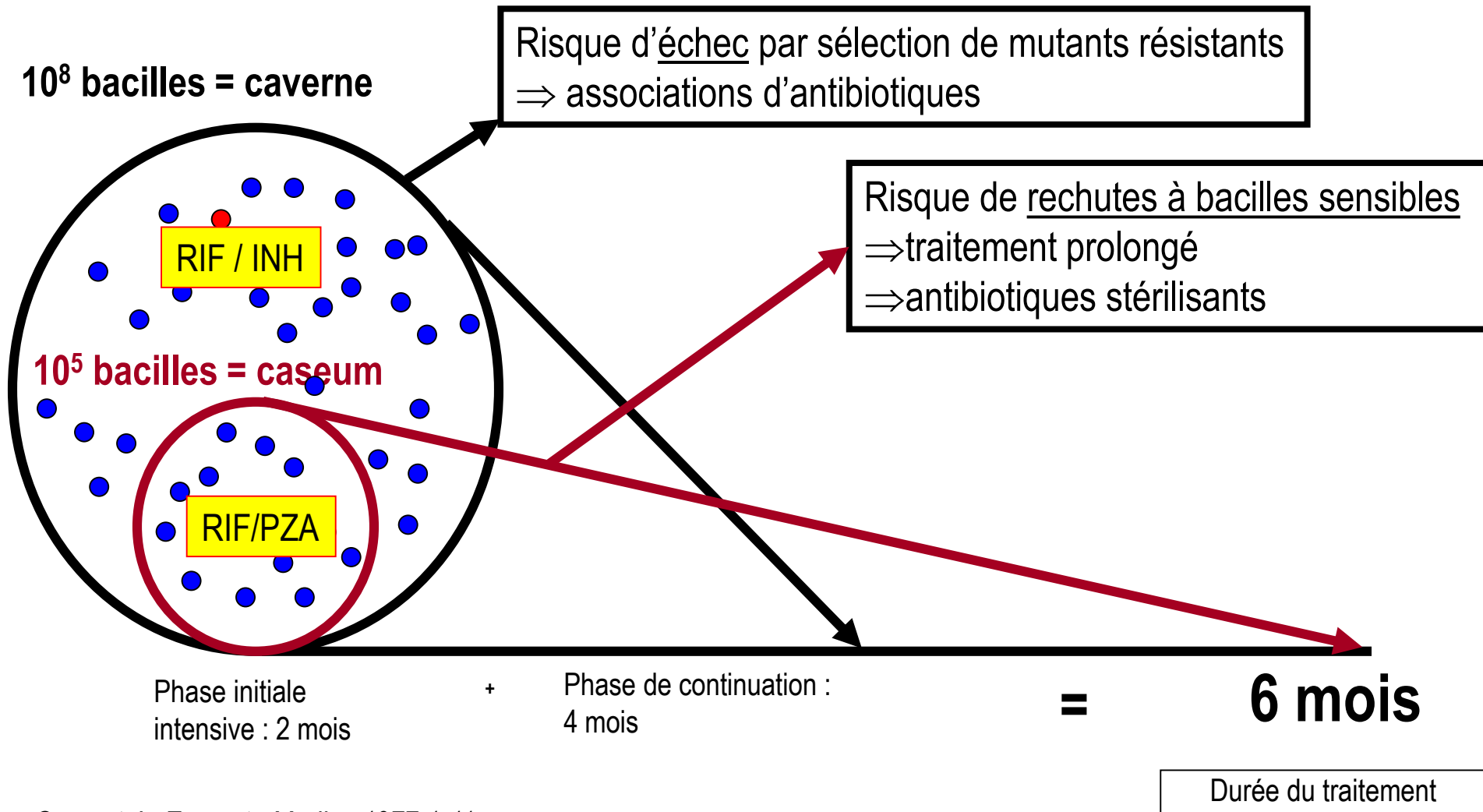
Année	Régime thérapeutique	Conséquence
1948	streptomycine	1 ^{er} antituberculeux
1950	Streptomycine + PAS > Streptomycine	Une association d'antibiotique prévient la sélection de mutants résistants
Années 60	Isoniazide + Streptomycine + PAS 18 mois	1 ^{er} vrai traitement de la tuberculose
Années 70	Isoniazide + Rifampicine + Ethambutol 9 mois	Durée du traitement divisée par 2
Années 80	Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide 6 mois	Traitement « court » de la tuberculose

⇒ Durée du traitement principalement modulée par les antibiotiques dits stérilisants (rifampicine et pyrazinamide)

2 caractéristiques du traitement

- **Plusieurs antibiotiques :**
 - pour prévenir un échec par sélection de mutants résistants
- **Traitement long :**
 - pour prévenir une rechute à bacilles sensibles

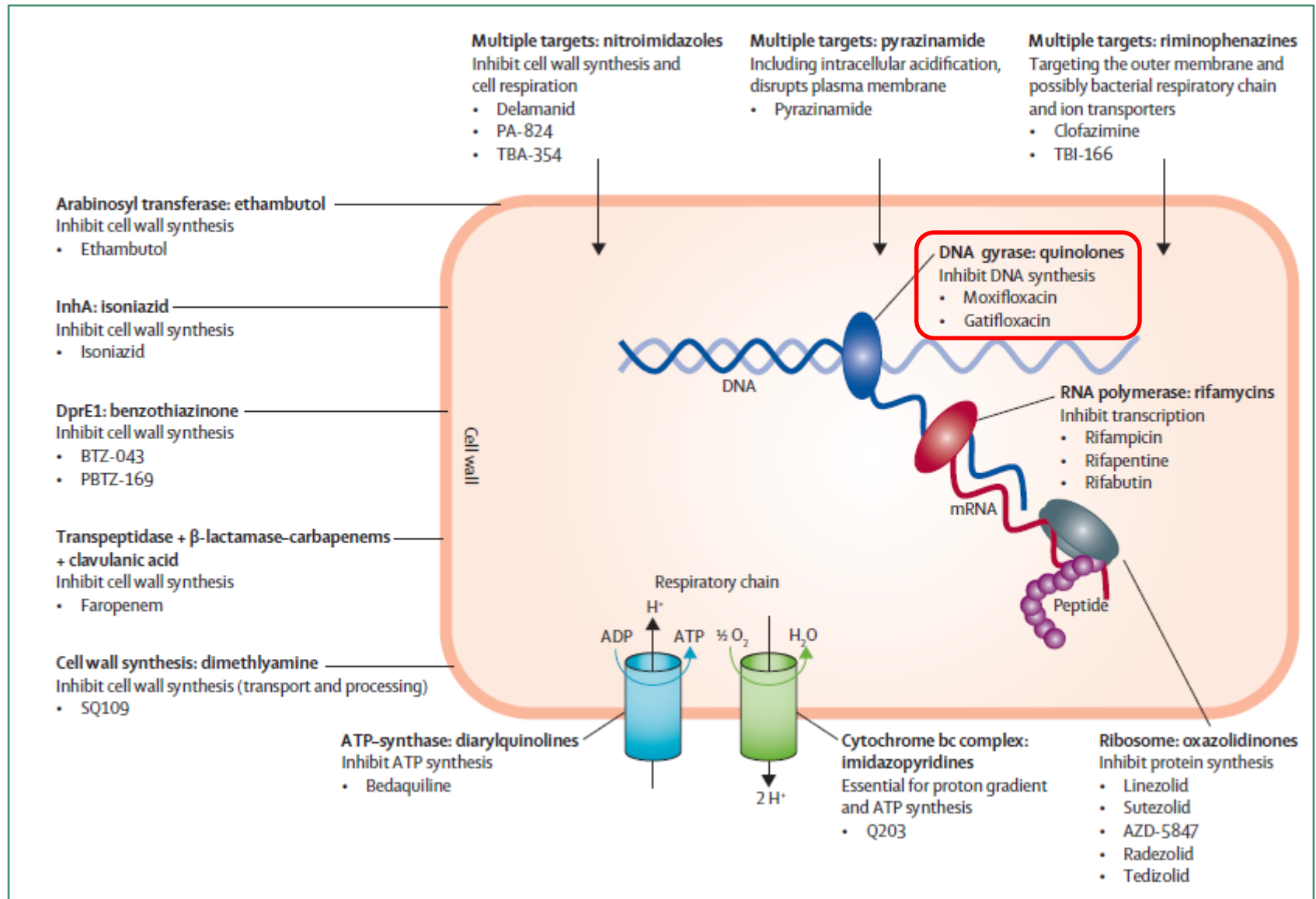
Bases microbiologiques : 2 populations bacillaires



Conclusion

- Isoniazide + rifampicine pendant 6 mois supplémenté pendant 2 mois par
 - pyrazinamide : pour pouvoir ne traiter que 6 mois
 - ! *M. bovis* = 9 mois
 - éthambutol : pour éviter la sélection d'une souche multirésistante en cas de résistance primaire à l'isoniazide
- Concept de polychimiothérapie
 - Virologie
 - Cancérologie

Fluoroquinolones

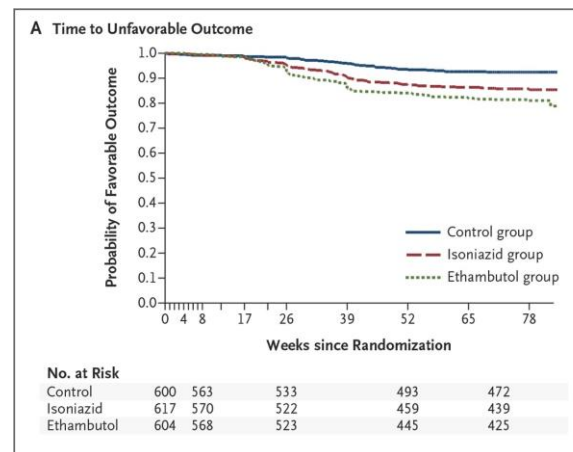
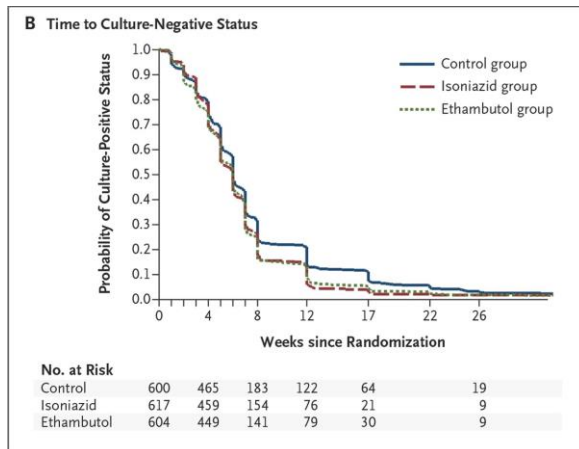


Fluoroquinolones

- Activité antituberculeuse connue depuis plus de 30 ans
- Tsukamura, ARRD 1985 : ofloxacin
 - 19 patients, tuberculose en échec de traitement
 - réduction des charges bacillaires des crachats
 - émergence de mutants résistants
 - Résultats décevants mais prouvent l'activité de l'antibiotique
- CMI moxifloxacin = 0,25 mg/l
 - Pic sérique = 3 mg/l

Raccourcissement de la durée du traitement avec les fluoroquinolones

- Gillespie, NEJM 2014
 - Merle, NEJM 2014
 - Jindani, NEJM 2014
- Plus de 4000 patients
- Traitement de 4 mois à base de moxifloxacin ou gatifloxacin en remplacement d'isoniazide ou éthambutol
- ⇒ moins efficace que traitement standard de 6 mois

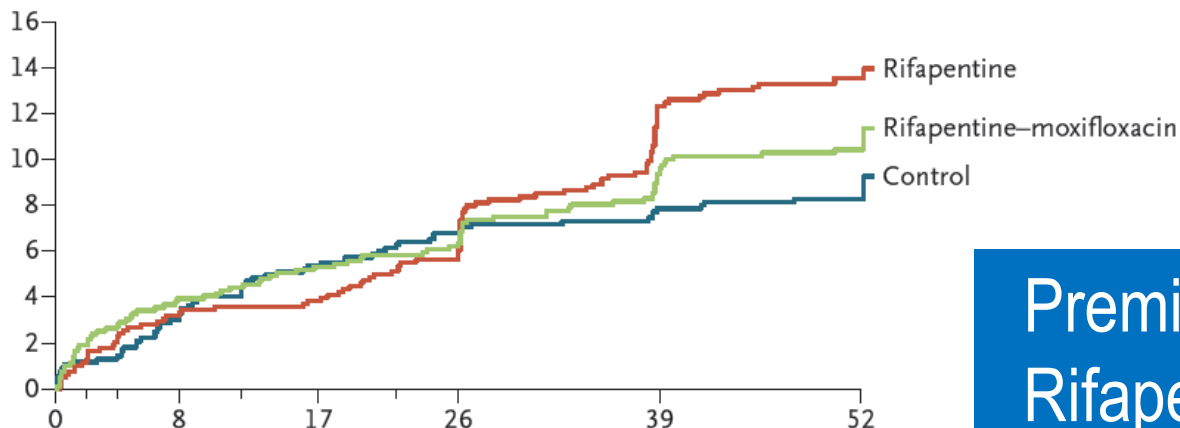


Gillespie SH et al.
N Engl J Med 2014

Malgré une négativation plus rapide, pas de raccourcissement à 4 mois

Raccourcissement de la durée du traitement avec fluoroquinolones + rifapentine

- 2343 patients
 - 2HRZE+4HR
 - 2H**P**ZE+2H**P**
 - 2H**P**Z**M**+2H**P****M**
- Evolutions défavorables



Pas de différence entre contrôle
Et
Bras rifapentine+moxifloxacin

Premier traitement de 4 mois!
Rifapentine pas disponible en
France

Médecine personnalisée ?

- Imperial, Nature Medicine 2018
 - Analyse des 3 essais de raccourcissement du traitement avec fluoroquinolones : 3 405 participants
 - A risque d'évolution défavorable :
 - BAAR à 3+ vs <2+
 - VIH+
 - Adhérence au traitement <90%
 - Traitements de 4 mois non inférieurs à ceux de 6 mois chez :
 - TB non cavitaire ou expectoration <2+
 - Cavité + expectorations très positive = traitement >6 mois?

Adaptation durée de traitement à l'importance de l'atteinte

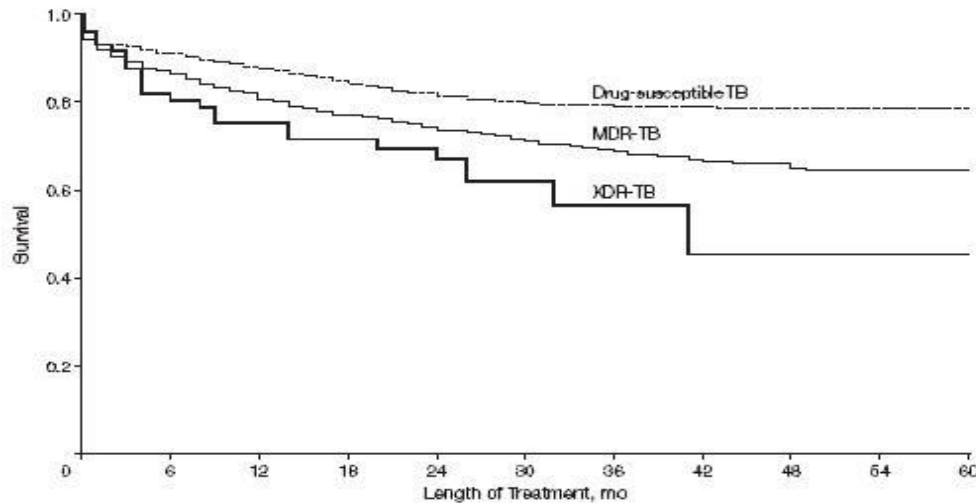
Prise en charge des cas résistants

MDR, XDR

Définitions

- La multirésistance (MDR) de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques est définie par la résistance simultanée à au moins :
 - isoniazide
 - rifampicine
- L'ultrarésistance (XDR) est définie depuis 2021 par la résistance à l'isoniazide et la rifampicine ainsi que
 - Fluoroquinolones et
 - Bédaquiline et/ou linézolide

Pronostic des cas MDR et XDR

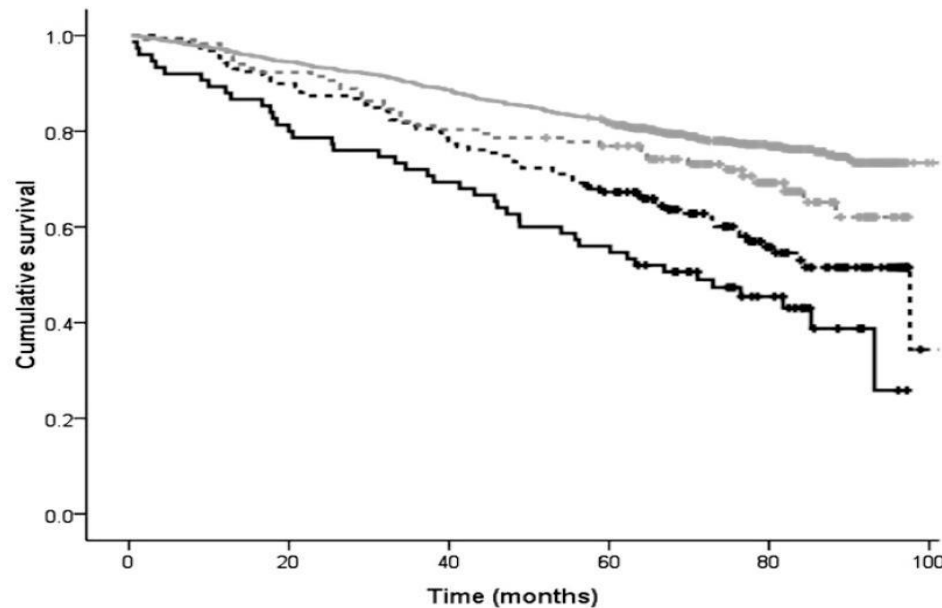


TB sensible

TB MDR

TB XDR

Shah et al., JAMA, 2008



TB MDR

TB MDR + aminosides R

TB MDR + FQ R

TB XDR

Kim et al., AJRCCM, 2010

TRAITEMENT

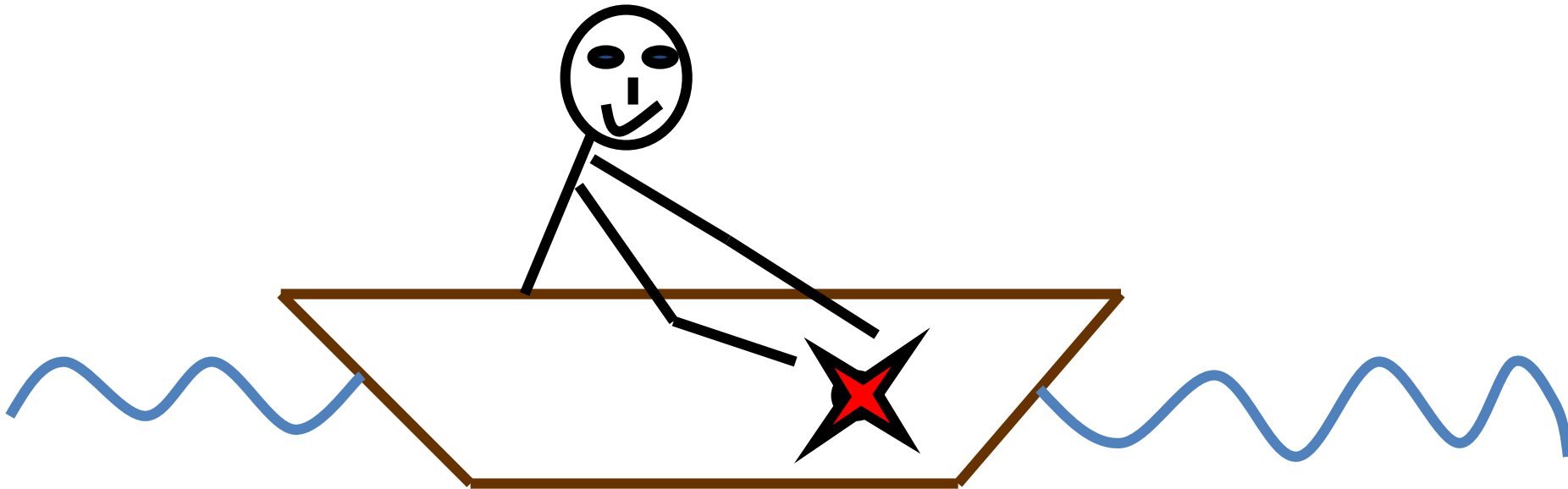
Quand le bateau prend l'eau...

on peut écoper
= traiter les TB MDR et XDR



Mais il vaut mieux...

boucher le trou =
prévenir l'apparition des TB MDR et XDR



Boucher le trou

= éviter de créer de la résistance

1. Prévention de la résistance primaire

= prévention de la transmission communautaire

→ CLAT

= prévention de la transmission nosocomiale

→ fléchage des patients, isolement respiratoire

Tuberculose ultrarésistante : Afrique du Sud début des années 2000

- 53 XDR
- 100% VIH+
- Mortalité 98%
- 2/3 des cas probablement nosocomiaux

Un cas chez un patient né en France

- Homme 34 ans
 - Psychotique
 - Spondylarthrite ankylosante, pris en charge à la Pitié-Salpêtrière :
 - IDR 10 mm : RIFINAH® 3 mois en 2008
 - adalimumab (HUMIRA®) de 2008 à 2011 puis à nouveau à partir de Août 2012
- Juin 2014 : fièvre, toux, asthénie, etc
- TB disséminée : poumon, foie, rate, testicules

- *katG* : S315T
- *rpoB* : S531L
- *rrs* : A1401G
- *gyrA* : D94G
- Antibiogramme : souche XDR encore sensible pyrazinamide, linezolide, PAS et cycloserine
- Géotypage MIRU-VNTR : 1 seule souche identique sur toutes les souches reçues en France depuis 2006
- Homme 38 ans,
 - Toxicomane, HIV+, HCV+
 - Géorgien arrivé en France en novembre 2013 après 2 ans de traitement TB
- Pris en charge à la Pitié-Salpêtrière !
- **Ne respecte pas l'isolement respiratoire**

Enquête dans l'hôpital



Fig 1.a. Autochton patient's history

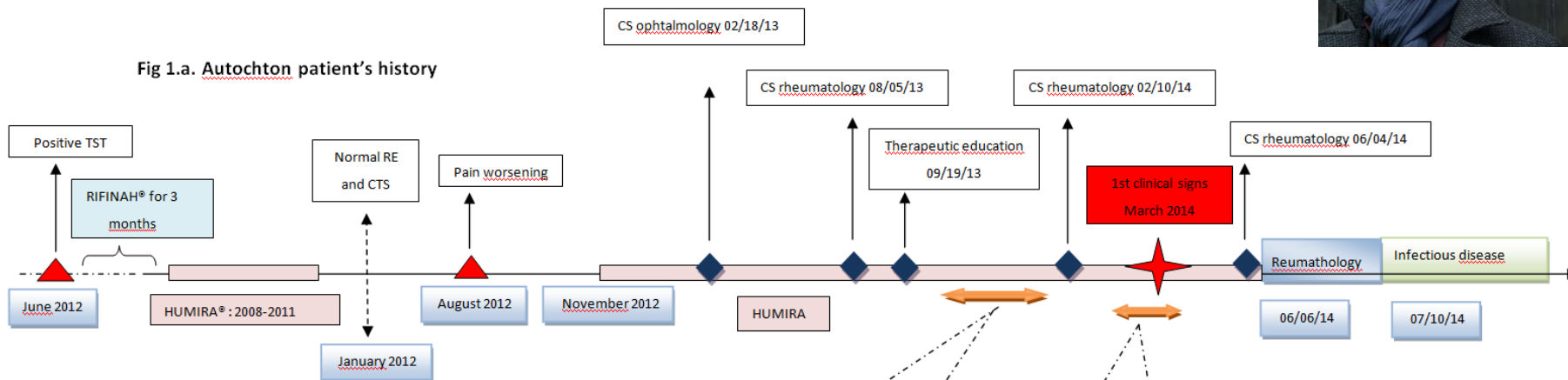
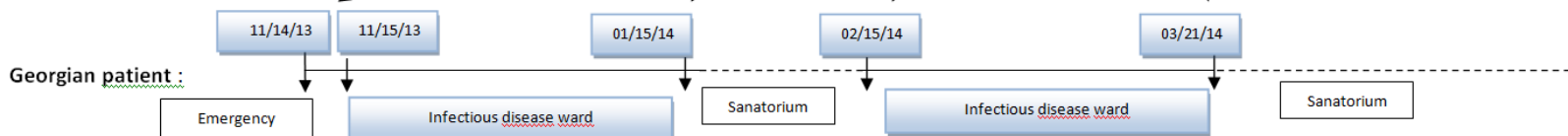
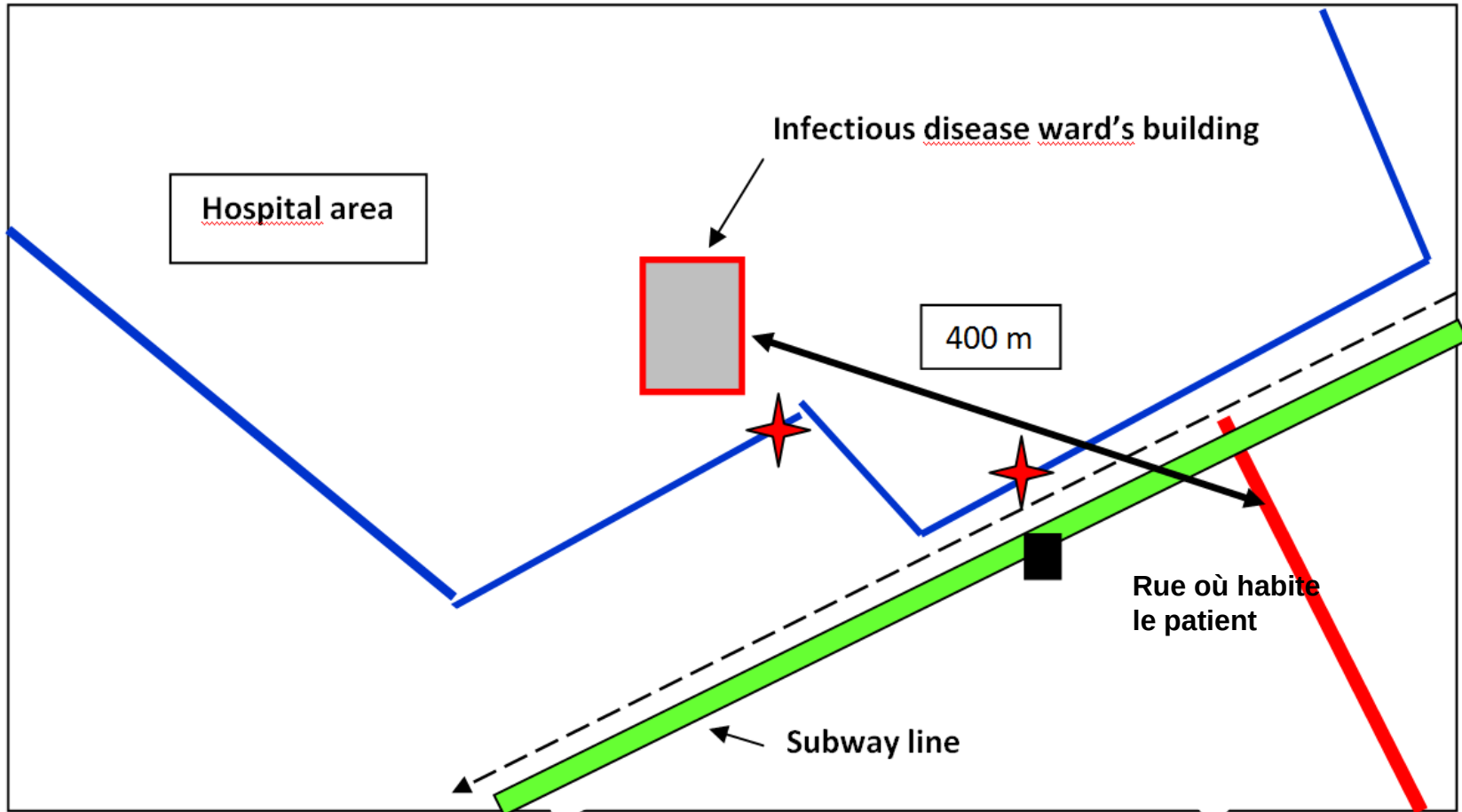


Fig 1.b. Comparison of hospitalization histories



Pas d'hospitalisation concomitante

Enquête en dehors de l'hôpital



Le cas secondaire habite juste derrière l'hôpital !

Boucher le trou = PREVENTION
= éviter de créer de la résistance

2. Prévention de la résistance secondaire

= Eviter la sélection de mutants résistants

Comment éviter de créer de la résistance

- Écueils à éviter:
 - Addition d'une seule molécule à un régime en échec
 - Non détection d'une résistance pré-existante
 - Mise en place d'un régime thérapeutique inadéquat
 - Négligence de problèmes de compliance
 - Traitement préventif inapproprié

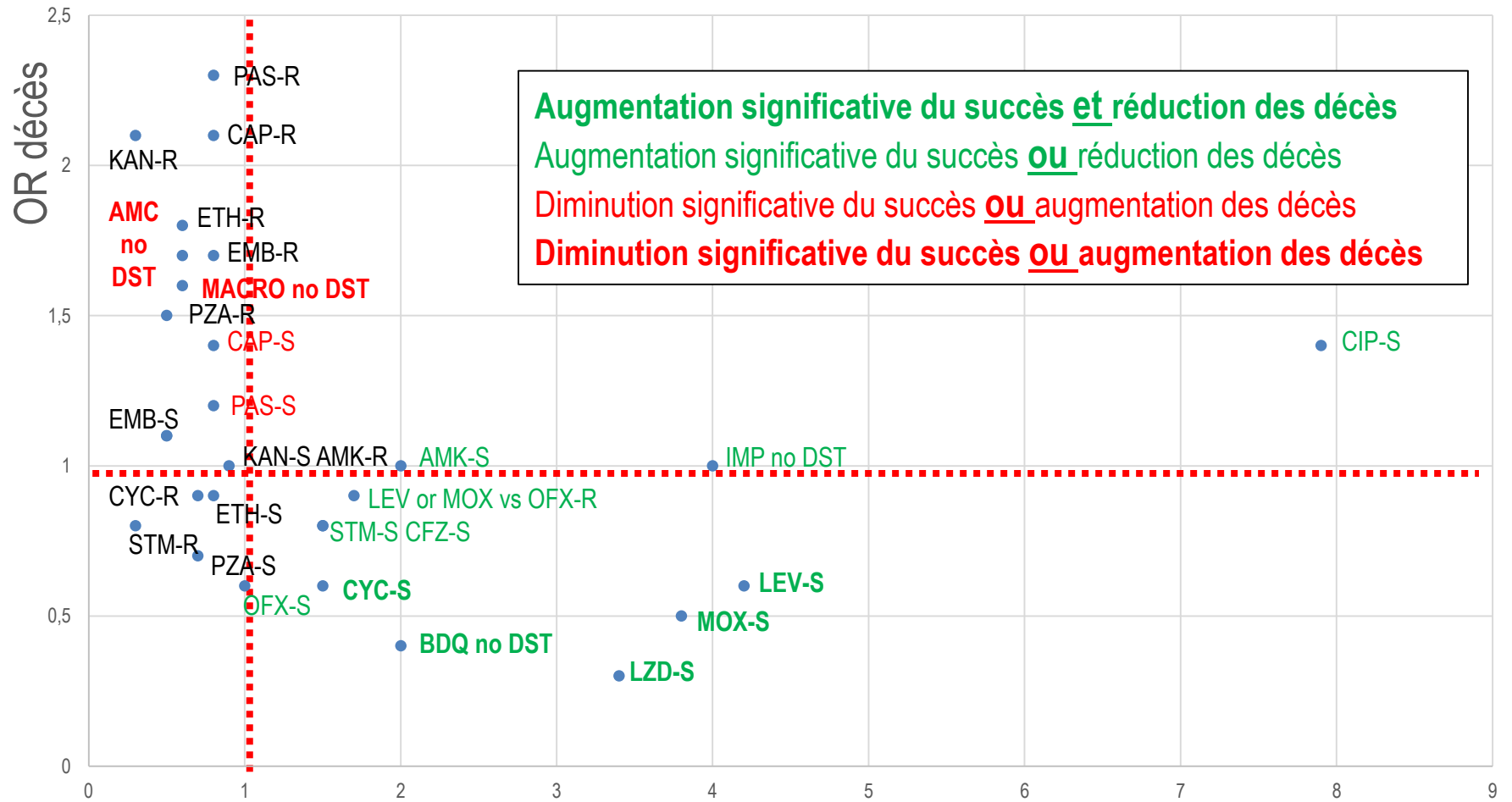
En désespoir de cause...

- XDR-TB: entering the post-antibiotic era?
Raviglione Int J Tuberc Lung Dis 2006
- Drug resistant tuberculosis: back to sanatoria,
surgery and cod-liver oil?
Murray Eur Respir J. 1995



Impact du traitement antibiotique sur le succès du traitement des TB MDR

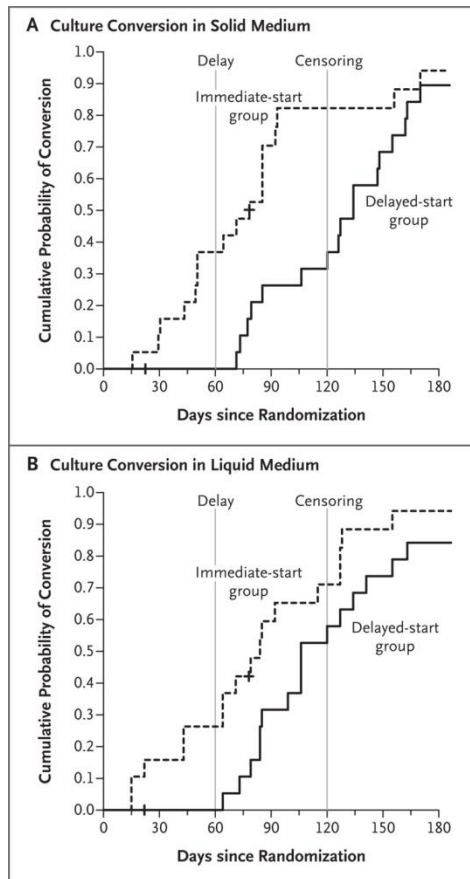
Méta-analyse de 12 030 cas de 25 pays



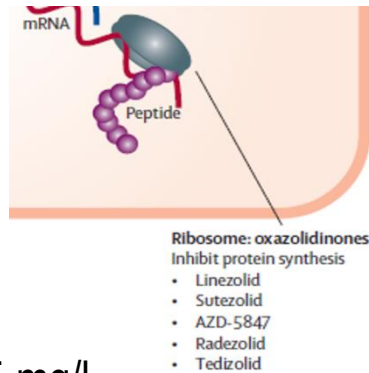
Linezolide

Lee M N Engl J Med 2012

Courbe de Kaplan–Meier de négativation des cultures après la randomisation



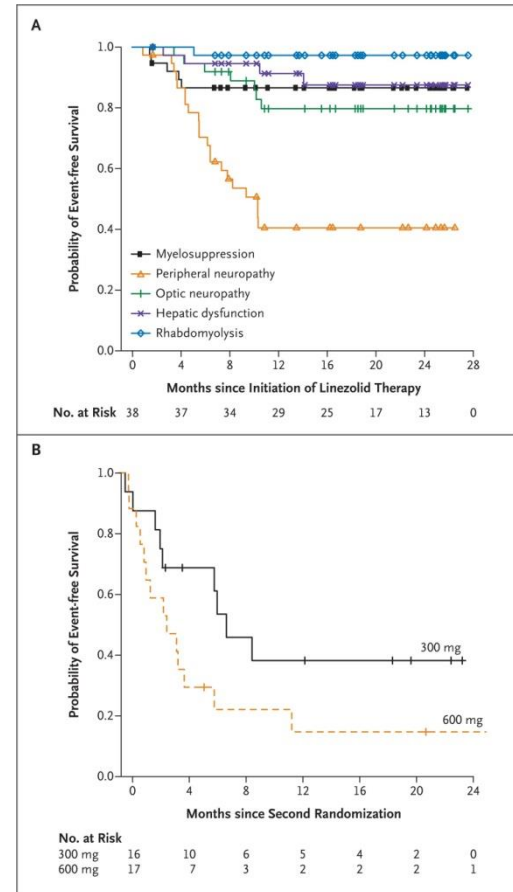
Oxazolidinone



CMI 0,5 mg/l
Pic sérique = 10 à 20 mg/L
Lee, 2012

- Essai randomisé
- 41 cas TB XDR en échec
- Ajout linezolide 600 mg/j immédiatement ou après 2 mois

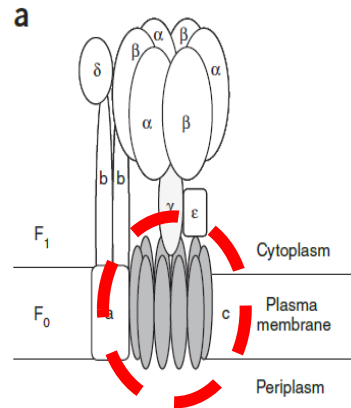
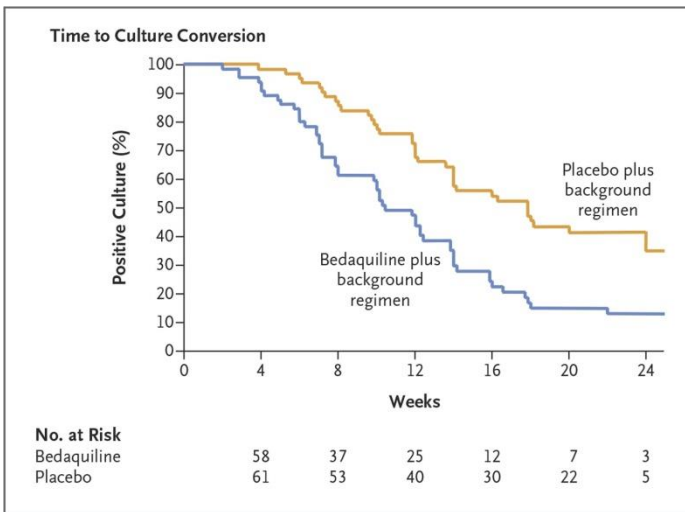
Probabilité de survie sans toxicité



Linezolide augmente la négativation des cultures à 2 mois si il est ajouté à un traitement de fond de TB XDR
Alerte sur la toxicité

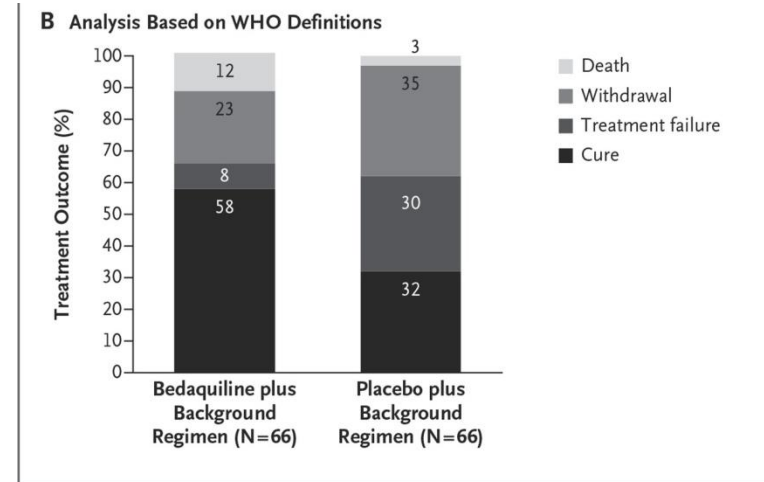
Bédaquiline

Diacon AH N Engl J Med 2014



Inhibiteur ATP synthase
CMI = 0,01 mg/L
Pic sérique = 2 à 3 mg/L

Devenir à 2 ans



La Bedaquiline augmente la négativation des cultures à 2 ans quand elle est ajoutée à un traitement de TB MDR

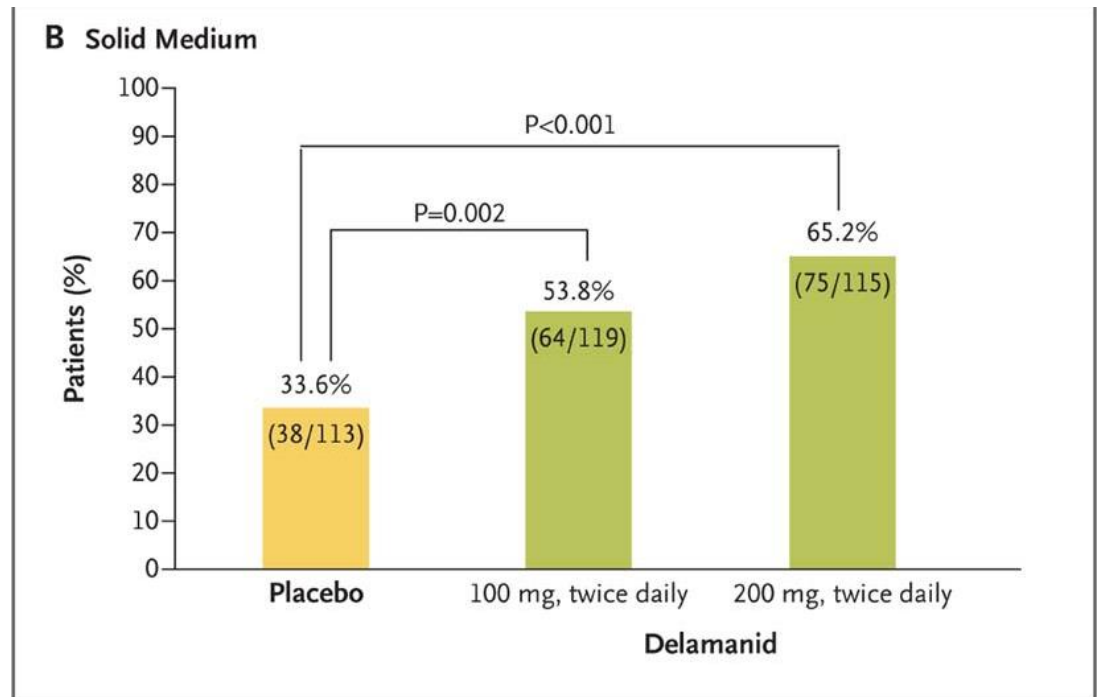
Délamanide

Gler N Engl J Med 2012

Inhibition synthèse acides mycoliques
Empoisonnement au NO

CMI = 0,006 mg/L
Pic sérique = 0,5 mg/L

Proportion de patients avec
négativation des cultures
à 2 mois



Le Délamanid augmente la négativation des cultures à 2 mois quand il est ajouté à un traitement de de fond de TB MDR

Délamanide

von Groote-Bidlingmaier, Lancet Respir Med 2019

	Delamanid plus OBR	Placebo plus OBR	Risk ratio (95% CI)	p value
Primary endpoint				
Days to MGIT sputum culture conversion by 6 months (MITT-MGIT)	51 (29-98)	57 (43-85)	1.17 (0.91-1.51)	0.22
Secondary and exploratory endpoints				
2-month sputum culture conversion (MITT-MGIT)	132/226 (58.4%)	54/101 (53.5%)	1.096 (0.889-1.352)	0.38
6-month sputum culture conversion (MITT-MGIT)	198/226 (87.6%)	87/101 (86.1%)	1.017 (0.927-1.115)	0.71
Sustained sputum culture conversion at month 18 (MITT-MGIT)	180/226 (79.6%)	83/101 (82.2%)	0.969 (0.866-1.084)	0.59
Sustained sputum culture conversion at month 30 (MITT-MGIT)	173/226 (76.5%)	78/101 (77.2%)	0.991 (0.872-1.172)	0.90
Treatment success at month 30 (MITT-MGIT)*	173/226 (76.5%)	78/101 (77.2%)	0.991 (0.872-1.127)	0.90
30-month all-cause mortality (ITT)	18/341 (5.3%)	8/170 (4.7%)	1.122 (0.498-2.527)	0.78
30-month tuberculosis-related mortality (ITT)	9/341 (2.6%)	3/170 (1.8%)	1.496 (0.410-5.453)	0.54
Investigator-assessed favourable end-of-treatment (OBR) outcome (MITT-MGIT)	182/224 (81.3%)	85/101 (84.2%)	0.965 (0.869-1.073)	0.53
Development of resistance to delamanid (ITT)	3/341 (0.9%)	0/170	..	..
Data are median number of days (IQR) or n/N (%), unless otherwise indicated. OBR=optimised background regimen. MITT=modified intention-to-treat population. MGIT=BACTEC MGIT 960 system. ITT=intention-to-treat population. *A full list of treatment outcomes is given in the appendix.				
Table 2: Primary, secondary, and exploratory endpoints				

Pas de différence avec placebo dans cet essai randomisé

Clofazimine

CMI = 0,06 à 2 mg/l

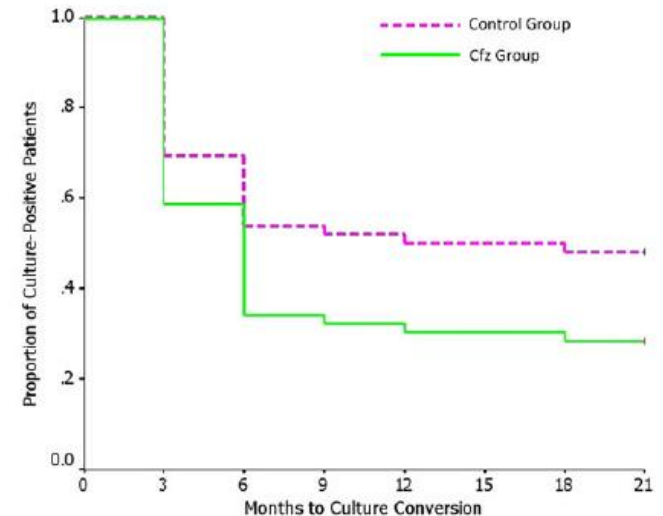
Concentration au plateau 0,24 mg/l après 1 mois à 50 mg/j

Diacon, AJRCCM 2015

Pas d'activité bactéricide sur 14 premiers jours du traitement, seul ou en combinaison

Tang, CID 2015
Essai randomisé TB MDR

Proportion de patients avec
négativation des cultures



La clofazimine n'a pas d'activité bactéricide initiale mais augmente la proportion de patients MDR négatifs en culture

Impact du nombre d'antibiotiques utilisés sur le succès thérapeutique des TB MDR

5 en phase initiale
4 en phase de continuation

	Success/total	Death/total	Propensity score matched multivariate regression			
			Pairs (n)	Adjusted OR (95% CI)	I ²	Adjusted RD (95% CI)
Initial phase						
Success vs failure or relapse						
0-2 drugs	1428/1742	NA	..	1 (ref)	..	..
3 drugs	1659/1891	NA	1891	1.8 (1.5-2.1)	0.2%	0.08 (0.06 to 0.10)
4 drugs	1996/2243	NA	2243	2.0 (1.8-2.4)	0.1%	0.09 (0.07 to 0.10)
5 drugs	1152/1262	NA	1262	2.6 (2.1-3.2)	0.1%	0.12 (0.10 to 0.14)
>6* drugs	587/642	NA	642	2.7 (2.0-3.6)	0.1%	0.14 (0.10 to 0.17)†
Died vs success, failure, or relapse (≥6)						
0-2 drugs	NA	524/2266	..	1 (ref)	..	..
3 drugs	NA	333/2224	2223	0.6 (0.6-0.7)	17.0%	-0.06 (-0.08 to -0.05)
4 drugs	NA	423/2666	2666	0.7 (0.6-0.8)	17.5%	-0.04 (-0.06 to -0.03)
5 drugs	NA	141/1403	1403	0.4 (0.3-0.5)†	13.1%	-0.14 (-0.16 to -0.12)†
>6* drugs	NA	66/708	708	0.4 (0.3-0.5)†	11.9%	-0.19 (-0.22 to -0.15)†
Continuation phase						
Success vs failure or relapse						
0-1 drugs	1264/1528	NA	..	1 (ref)	..	..
2 drugs	1591/1807	NA	1807	1.6 (1.4-1.9)	NC	0.06 (0.04 to 0.08)
3 drugs	1934/2177	NA	2177	1.7 (1.5-2.0)	NC	0.05 (0.03 to 0.07)
4 drugs	1017/1097	NA	1097	2.8 (2.2-3.5)†	NC	0.13 (0.11 to 0.15)†
>5 drugs	422/476	NA	476	1.7 (1.3-2.3)	NC	0.13 (0.09 to 0.16)†
Died vs success, failure, or relapse (≥5)						
0-1 drugs	NA	336/1864	..	1 (ref)	..	..
2 drugs	NA	280/2087	2087	0.7 (0.6-0.8)	6.0%	-0.04 (-0.06 to -0.02)
3 drugs	NA	366/2543	2543	0.8 (0.7-0.9)	6.1%	-0.02 (-0.04 to 0.00)
4 drugs	NA	114/1211	1211	0.5 (0.4-0.6)†	4.3%	-0.10 (-0.12 to -0.08)†
>5 drugs	NA	53/529	529	0.5 (0.4-0.7)†	3.9%	-0.12 (-0.15 to -0.08)†

Results were adjusted as described in Methods. We excluded 2763 patients from the initial phase analyses (1938 patients were lost to follow-up, 825 patients were missing information about initial phase drugs) and 3796 patients from the continuation phase analyses (1938 patients were lost to follow-up, 1858 patients were missing information about continuation phase drugs). OR=adjusted odds ratio. RD=adjusted risk difference. NA=not applicable. NC=not calculated. *40 patients received seven drugs. †Significantly better outcomes than another interval, in turn significantly better than reference group.

Table 5: Association of number of possibly effective drugs with success or death

Impact de la durée du traitement sur le succès thérapeutique pour les TB MDR

6-8 mois phase initiale
18-20 mois au total

	Success (n)	Total (N)	Propensity score matched multivariate regression			
			Pairs (n)	Adjusted OR (95% CI)	I ²	Adjusted RD (95% CI)
Duration of initial phase (months)*						
0-5-0	1169	1432	..	1 (ref)	..	..
5-01-6-0	1381	1533	1533	1.7 (1.1-2.4)	NC	0.06 (0.04 to 0.08)
6-01-8-0	1602	1696	1695	3.2 (2.5-4.0)	NC	0.09 (0.07 to 0.10)
8-01-12-0	1346	1522	1519	1.4 (1.2-1.7)	NC	0.05 (0.03 to 0.06)
12-01-25-3	557	679	677	0.8 (0.7-1.0)	NC	-0.04 (-0.07 to -0.01)
Interval from culture conversion to end of initial phase (months)†						
0-1-0	239	251	..	1 (ref)	..	..
1-01-3-0	668	695	694	1.5 (1.0-2.3)	NC	0.02 (0.00 to 0.03)
3-01-5-0	878	917	906	1.4 (1.0-2.0)	NC	0.02 (0.00 to 0.03)
5-01-7-0	1158	1179	1179	3.3 (2.1-5.2)	NC	0.04 (0.03 to 0.05)
7-01-15-0	1025	1080	1079	1.1 (0.8-1.5)	NC	0.01 (-0.01 to 0.02)
Total duration of treatment (months)‡						
6-0-11-9	119	176	174	0.6 (0.4-0.8)	42.2%	-0.10 (-0.17 to -0.03)
12-0-16-0	250	297	..	1 (ref)	..	..
16-01-18-0	1343	1482	1482	2.8 (2.3-3.4)	11.6%	0.20 (0.18 to 0.22)
18-01-20-0	1219	1264	1264	7.5 (5.5-10.1)	10.6%	0.23 (0.22 to 0.24)
20-01-22-0	993	1091	1091	2.9 (2.3-3.6)	11.1%	0.19 (0.17 to 0.20)
22-01-24-0	1609	1911	1911	1.5 (1.3-1.7)	13.7%	0.14 (0.12 to 0.17)
24-01-36-9	1391	1611	1608	1.8 (1.5-2.0)	17.7%	0.16 (0.14 to 0.18)
Interval from sputum culture conversion to end of treatment (months)§						
0-1-12-0	360	396	394	0.5 (0.4-0.7)	NC	-0.04 (-0.07 to -0.01)
12-01-15-0	565	593	..	1 (ref)	..	..
15-01-18-0	1206	1235	1223	2.1 (1.4-3.1)	NC	0.02 (0.01 to 0.04)
18-01-21-0	1122	1158	1154	1.6 (1.1-2.3)	NC	0.02 (0.00 to 0.03)
21-01-24-0	858	893	889	1.2 (0.9-1.8)	NC	0.01 (-0.01 to 0.02)
24-01-69	386	416	413	0.7 (0.4-1.0)	NC	-0.02 (-0.05 to 0.00)

All duration analyses were restricted to the patients with treatment success or failure or relapse; the 3667 patients who died or were lost were excluded. Patients who were included or excluded in each analysis are detailed in the footnotes. OR=adjusted odds ratio. RD=adjusted risk difference. NC=not calculated. *6858 patients were included and 1505 patients were excluded (n=1323 not reported; n=182 initial phase > 25.3 months [> 2 SDs from the mean]). †4122 patients included and 4241 excluded (n=3777 time to culture conversion or initial phase duration was not reported; n=390 conversion occurred after end of initial phase; n=74 sputum conversion occurred after 14.3 months [> 2 SD]). ‡7832 patients included and 531 patients excluded (n=248 missing information; n=203 total duration < 6 months; n=80 total duration > 36.9 months [> 2 SD]). §4691 patients included and 3672 excluded (n=3413 information about time to conversion or total duration missing; n=259 total duration < 6 months, > 36.9 months [> 2 SD], or culture conversion was more than 14.3 months).

Table 6: Association of treatment duration with treatment success

Nix-TB

- Afrique du Sud
- Essai ouvert non comparatif
- TB XDR ou MDR en échec ou avec intolérance aux traitements
- 26 semaines de traitement (39 si C+ à 16 semaines)
 - Bédaquiline
 - Linézolide
 - Prétomanide
- 71 (65%) XDR
- 38 (35%) MDR

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Value (N=109)
Median age (range) — yr	35 (17–60)
Male sex — no. (%)	57 (52)
Race — no. (%)†	
Black	83 (76)
Mixed race	25 (23)
White	1 (1)
Median BMI (range)‡	19.7 (12.4–41.1)
HIV-positive — no. (%)	56 (51)
Median time since HIV diagnosis (range) — yr	4.0 (0.2–14.3)
Median CD4 cell count (range) — cells/mm ³ §	343 (55–1023)
Cavities present on chest radiograph — no. (%)	
No	17 (16)
Unilateral	51 (47)
Bilateral	41 (38)
Karnofsky score — no. (%)¶	
100	9 (8)
90	50 (46)
80	29 (27)
70	19 (17)
60	2 (2)
<60	0
Median no. of tuberculosis drugs taken in month before enrollment (range)	7 (3–13)
Median time since original tuberculosis diagnosis (range) — mo	12 (<1–141)

Nix-TB : résultats

Table 2. Primary Efficacy Analysis.*

Outcome	XDR	MDR	Overall
Intention-to-treat population†			
No. of patients	71	38	109
Favorable outcome			
No. of patients	63	35	98
Percent of patients (95% CI)	89 (79–95)	92 (79–98)	90 (83–95)
Unfavorable outcome — no. (%)	8 (11)	3 (8)	11 (10)
Deaths — no.	6	1	7
Withdrawal during treatment — no.	1	0	1
Lost to follow-up after end of treatment — no.	0	1	1
Relapse — no.	1	1	2‡

- Mais...
 - 81% neuropathies périphériques
 - 48% myélosuppressions
 - Seuls 34% patients ont complété les 26 semaines de traitement
- A venir Zenix : linézolide limité à 9 semaines

Bédaquiline+Linézolide
+Prétonamide
= 90% guérison
TB XDR en 9 mois !
Mais toxique++

Molécules disponibles : liste OMS

Groups & steps	Medicine	
Group A: Include all three medicines	levofloxacin <i>OR</i>	Lfx
	moxifloxacin	Mfx
	bedaquiline ^{2,3}	Bdq
	linezolid ⁴	Lzd
Group B: Add one or both medicines	clofazimine	Cfz
	cycloserine <i>OR</i>	Cs
	terizidone	Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	ethambutol	E
	delamanid ^{3,5}	Dlm
	pyrazinamide ⁶	Z
	imipenem–cilastatin <i>OR</i>	Ipm–Cln
	meropenem ⁷	Mpm
	amikacin (<i>OR</i> streptomycin) ⁸	Am (S)
	ethionamide <i>OR</i>	Eto
	prothionamide ⁹	Pto
	<i>p</i> -aminosalicylic acid ⁹	PAS

OMS : régimes thérapeutiques proposés en 2020

- MDR :
 - les 3 molécules du groupe A et au moins 1 du groupe B (compléter avec molécules de groupes suivant si <4) pour 18 à 20 mois (15 à 17 après négativation des cultures)
 - Si pas d'antécédent de trt de 2nde ligne et S-FQ : durée 9 à 12 mois
- R-FQ : BDQ+Preto+LZD 6 à 9 mois

Bédaquiline : déjà de la résistance

Veziris, ERJ 2017

TABLE 1 Characteristics of the four bedaquiline-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains

Previous treatments		<i>M. tuberculosis</i> strain				
		Lineage	BDQ MIC mg·L ⁻¹	<i>atpE</i>	<i>rv0678</i>	MIRU-VNTR
H37Rv			0.03	WT	WT	
Patient 1	None	Delhi/CAS	0.5	WT	del gg 18-19	242 235 442 244 425 173 344 742
Patient 2	INH, RFB, EMB, PZA, CAP, MXF, LNZ and TER	S	0.5	WT	WT [#]	233 353 212 434 215 133 336 A22
Patient 3	BDQ combined with PZA, ETH, CAP, CYC, PAS and AMC, but only PAS susceptible on DST	Beijing	0.25	WT	ins g140	244 233 352 644 425 153 353 823
Patient 4	INH, RIF, EMB, PZA, SM then KAN, MXF, ETH, CYC and PAS	Beijing	0.015	WT	WT	244 233 352 644 425 173 353 623
	BDQ combined with EMB, PZA, AMK, ETH, LNZ, PAS, CFZ, PAS and IMP/AMC, but only PAS and AMK susceptible on DST		0.25	WT	M139T [¶]	244 233 352 644 425 173 353 623

2% de souches-R parmi MDR en France en 2014-2015 :
 1/2 = échecs de traitements mal conduits = résistance secondaire
 1/2 = résistance primaire = sélection par autre molécule???

Resistance aux nouvelles molécules?

- Pang, AAC 2017
- China, XDR strains

Antimicrobial agent	No. of strains with MIC (mg/liter) of:											Breakpoint MIC for resistance (mg/liter)	No. (%) of resistant strains
	≤0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32		
MFX	0	0	2	1	5	13	27	29	10	3	0	0.5	82 (91.1)
GAT	0	0	2	2	10	13	31	13	1	0	0	0.5	78 (84.4)
LZD	0	0	6	35	40	4	0	1	1	2	1	1.0	5 (5.6)
CLO	0	13	28	34	7	3	4	1	0	0	0	1.0	5 (5.6)
BDQ	81	2	3	1	3	0	0	0	0	0	0	0.25	3 (3.3)
DMD	86	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3	0.125	4 (4.4)

Résistance aux nouvelles molécules déjà décrite
En France délamamide : 1 à 4% de résistance
(données préliminaires J. Jaffré, Master 2)

Conclusion

- Emergence des TB MDR comme problème de santé publique international
- Importance de la prévention
- Nouveaux outils pour le diagnostic
 - Test *rpoB* à proposer à tout nouveau cas de TB
- Nouveaux traitements
 - Pour guérir XDR
 - Pour simplifier traitement MDR

Traitement des Mycobactérioses

Rappel : les mycobactéries

Renvoisé, AAC 2015

- Classe : SCHIZOMYCETES
- Ordre : ACTINOMYCETALES
- Famille : MYCOBACTERIACEAE
- Genre : MYCOBACTERIUM

Antibiogramme utile uniquement en cas
d'antécédents de traitement

Azithromycine +++

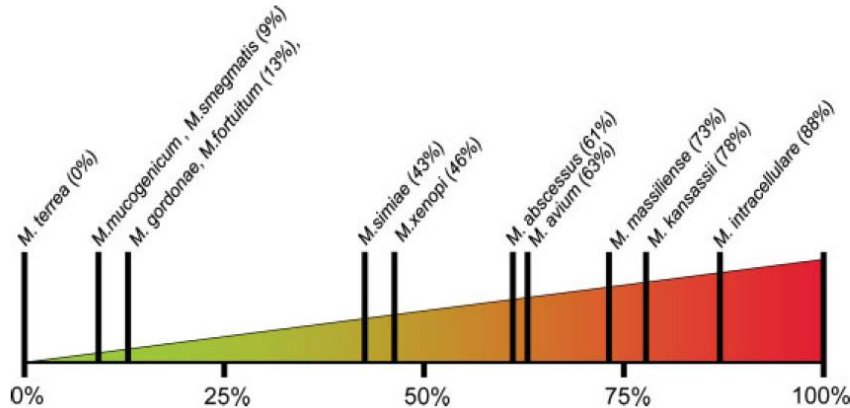
Espèces :	Pathogènes stricts	≠	Pathogènes opportunistes
Réservoir	Homme ou animal malade		Environnement
Pouvoir pathogène	STRICT		OPPORTUNISTE
Transmission	Interhumaine CONTAGIOSITE		Pas de transmission interhumaine
Espèces	-complexe "tuberculosis" (<i>M.tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M.africanum</i>) → tuberculose - <i>M. leprae</i> → lèpre		-100 espèces dont 20 responsables d'infections (<i>M. avium</i> ...) ="atypiques" → mycobactérioses

Introduction

- Mycobactériose = infection à mycobactérie atypique
- Bactéries de l'environnement, pathogènes opportunistes
- Pathogènes en cas
 - d'immunodépression générale (SIDA) ou locale (séquelles de tuberculose)
 - d'inoculation dans un milieu stérile
- Diagnostic difficile si la mycobactérie est isolée de cavité ouverte (sur l'environnement)
- La mycobactérie isolée peut:
 - être responsable d'infection pulmonaire
 - coloniser l'arbre bronchique (?)
 - être un contaminant de la culture

Culture positive $\neq$ Mycobactériose

- Zweijpfenning, Semin Respir Crit Care Med. 2018



- Tsukamura Chest 1991
- 299 patients, étude de l'association entre C+ MAC et apparition nouvelle cavité
- 114: 1 culture + $\rightarrow$ 2 avaient une nouvelle cavité
- 185: ≥ 2 cultures + $\rightarrow$ 181 avaient une nouvelle cavité

1. Toutes les MNT ne causent pas des maladies
2. importance du nombre d'échantillons positifs

Critères diagnostiques de Mycobactérioses pulmonaires (ATS, ERS, IDSA, ESCMID 2020)

TABLE 2 Clinical and microbiologic criteria for diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease[#]

Clinical	Pulmonary or systemic symptoms	<i>Both clinical and radiologic criteria required</i>
Radiologic	Nodular or cavitary opacities on chest radiograph, or a high-resolution computed tomography scan that shows bronchiectasis with multiple small nodules	
And	Appropriate exclusion of other diagnoses	
Microbiologic[¶]	1) Positive culture results from at least two separate expectorated sputum samples. If the results are nondiagnostic, consider repeat sputum AFB smears and cultures or 2) Positive culture results from at least one bronchial wash or lavage or 3) Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histologic features (granulomatous inflammation or AFB) and positive culture for NTM or biopsy showing mycobacterial histologic features (granulomatous inflammation or AFB) and one or more sputum or bronchial washings that are culture positive for NTM	

Source: Official ATS/IDSA statement [4]. AFB: acid-fast bacilli; NTM: nontuberculous mycobacteria. [#]: expert consultation should be obtained when NTM are recovered that are either infrequently encountered or that usually represent environmental contamination. Patients who are suspected of having NTM pulmonary disease but do not meet the diagnostic criteria should be followed until the diagnosis is firmly established or excluded. Making the diagnosis of NTM pulmonary disease does not *per se*, necessitate the institution of therapy, which is a decision based on the potential risks and benefits of therapy for individual patients. [¶]: when 2 positive cultures are obtained, the isolates should be the same NTM species (or subspecies in the case of *M. abscessus*) in order to meet disease criteria.

Traitement : oui ou non? Quand?

Question I. Should patients with NTM pulmonary disease be treated with antimicrobial therapy or followed for evidence of progression (“watchful waiting”)?

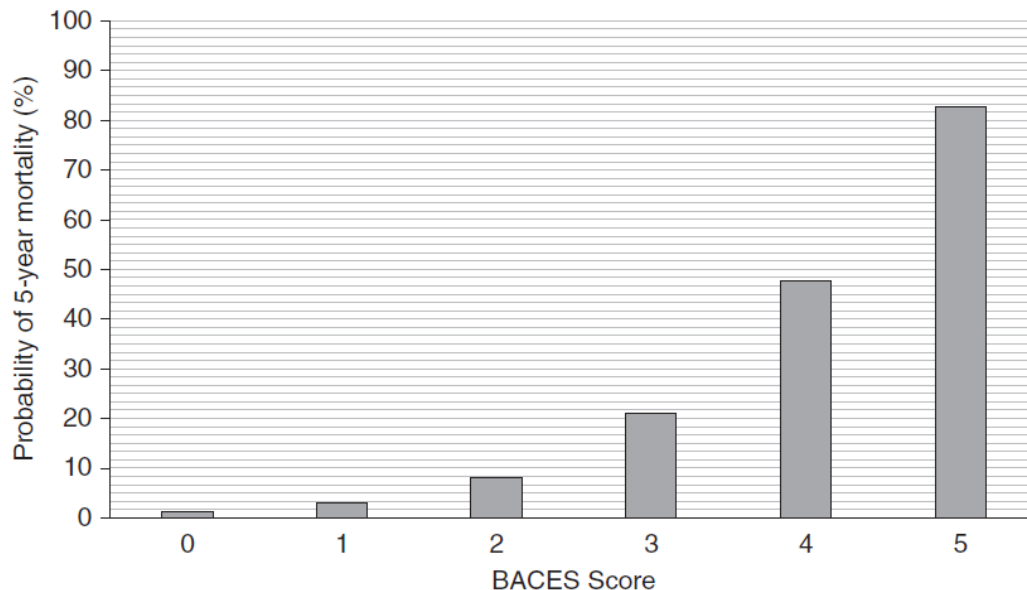
Recommendation

- 1) In patients who meet the diagnostic criteria for NTM pulmonary disease (table 2), we suggest initiation of treatment rather than watchful waiting, especially in the context of positive acid-fast bacilli sputum smears and/or cavitary lung disease (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).

Score BACES

- Kim, AJRCCM 2021
- Evaluation d'un score pronostic pour nouvelles infections, adultes, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. abscessus subsp. abscessus*, ou *M. abscessus subsp. massiliense*
- 1,181 et 377 patients dans cohorte de dérivation et de validation

Item	Score
BMI<18,5	1
Age>65	1
Cavitation	1
VS élevée	1
Sexe masculin	1



Score BACES prédit
augmentation mortalité à 5 ans

0 → 1,2%

5 → 83%

Traitement de MAC

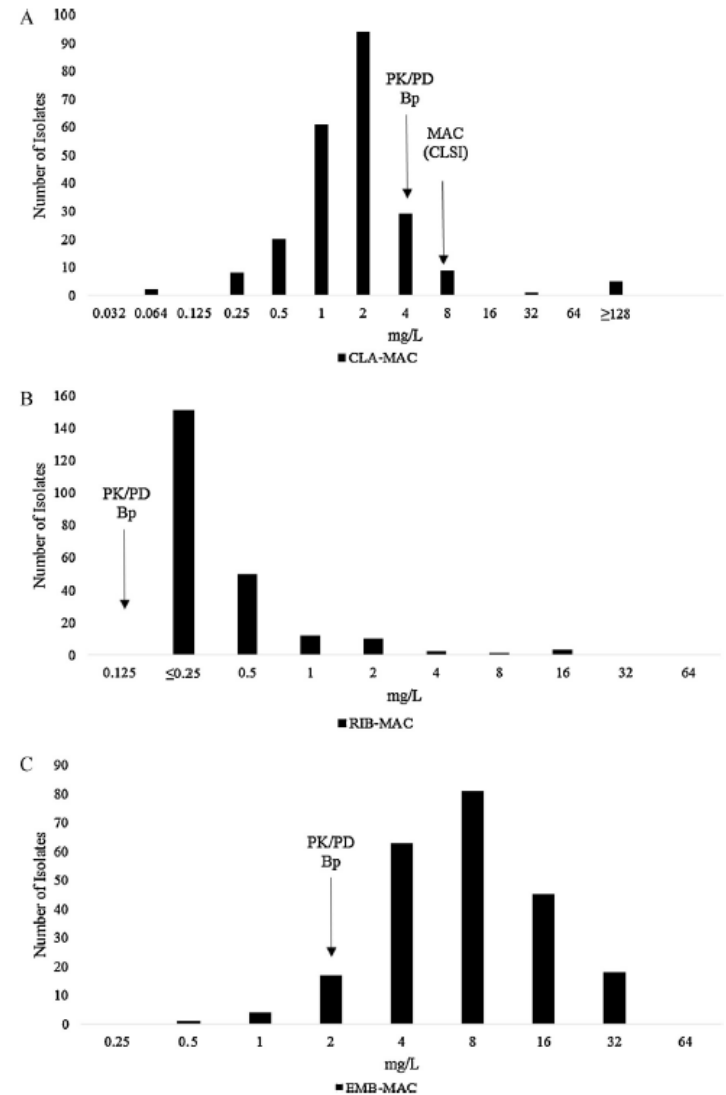
M. avium complex

Espèce	Année
<i>Mycobacterium avium</i>	1901
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	1949
<i>Mycobacterium chimaera</i>	2004
<i>Mycobacterium colombiense</i>	2006
<i>Mycobacterium vulneris</i>	2009
<i>Mycobacterium marseillense</i>	2009
<i>Mycobacterium timonense</i>	2009
<i>Mycobacterium bouchedurhonense</i>	2009
<i>Mycobacterium yongonense</i>	2013
<i>Mycobacterium paraintracellulare</i>	2016

MAC : sensibilité naturelle aux antibiotiques

	CMI ₅₀ (mg/L)	CMI ₉₀ (mg/L)	C _{max} (mg/L)
Rifampicine	2	8	8-24
Rifabutine	0.5	0.5	0.3-0.6
Ethambutol	1	4	2-6
Clarithromycine	<4	<4	2-7
Amikacine	16	16	35-45
Moxifloxacin	2	4	3-5
Linézolide	32	64	10-20

Schön 2017
Van Ingen 2012
Brown-Elliott 2003



MAC chez l'immunodéprimé

- **Clarithromycine (CLR)** (Dautzenberg ARRD1991, Arch Int Med 1993)
 - essai randomisé contre placebo double aveugle
 - **bactéricide**
 - sélection de mutants résistants
- **CLR efficace en prophylaxie** (Pierce, NEJM 1996)
 - randomisé contre placebo, double-aveugle clarithromycine prophylaxie chez <50 CD4 SIDA.
 - **Infection à MAC** chez 19/333 patients (**6%**) sous clarithromycine vs 53/334 (**16%**) sous placebo (**P<0.001**).
 - Suivi 10 mois, **32% décès dans groupe CLR vs 41% (P=0.026)**.
 - **11 des 19 infections dans le groupe CLR étaient avec un germe résistant.**

MAC chez l'immunodéprimé

- **Prévention de la sélection de mutants résistants à la clarithromycine par l'association éthambutol+rifabutine**

May Clin Infect Dis. 1997.

- 22 vs 6% $p < 0,01$

- **Intérêt de l'éthambutol, de la rifabutine ? Benson CID 2003**

- Proportion rechutes C+R (24%) vs C+E+R (6%; $P = .027$)
et C+E (7%; $P = .057$).

- Survie meilleure chez C+E+R vs C+E (0. 95% CI, 0.26-0.92).

- **Intérêt de la rifabutine ? Gordin CID 1999**

- Sous C+E+/-R, chez répondeurs 1/44 (2%) sous RFB développent R-CLR contre 6/42 (14%) dans le groupe placebo ($P = 0.055$)

MAC chez l'immunocompétent

- Premier essai de la clarithromycine en monothérapie (Wallace, AJRCCM 1994) :
 - 58% négativation des expectorations
 - 3/19 rechutes avec une souche clari-R

MAC chez l'immunocompétent

- **Polychimiothérapie à base de clarithromycine**
(Dautzenberg Chest 1995, Wallace AJRCCM 1996, Tanaka AJRCCM 1999)

Clarithromycine+rifamycine+éthambutol+/-
aminoside

⇒ 80% négativation des expectorations parmi
souches sensibles

Azithromycine?

- Jeong, AJCRCCM 2015
 - 217 cas : Trt quotidien à base de CLR ou intermittent (1J/2) à base d'azithromycine (AZM)
 - Pas de difference d'efficacité
 - Ethambutol interrompu plus fréquemment dans groupe quotidien qu'intermittent (24 vs. 1%; $P < 0.001$).
- AZM quotidien 250 mg = risque de sous-dosage avec réduction d'efficacité mais pas avec 500 mg 1j/2 (Jeong, AAC 2016)

Azithromycine intermittente = bonne alternative à clarithromycine
mais pas d'étude comparative prospective contrôlée

Aminosides? Rifampicine?

- **Intérêt des aminosides ?**

- Kobashi Respir Med. 2007

- 160 patients rifampicine, éthambutol, clarithromycine +/- streptomycine x 3 /semaine pendant 3 mois
 - Durée totale 24 mois après négativation expectoration
 - Négativation expectoration plus importante avec streptomycine
 - Pas de différence sur rechute, amélioration clinique ou radiographique

- Pas d'impact dans une méta-analyse (Kwak CID 2017)

- **Intérêt rifampicine ? (Miwa Ann Am Thorac Soc 2014)**

- 119 patients randomisés Clarithromycine, éthambutol +/- rifampicine

- Négativation expectoration à 12 mois

- 41% en trithérapie
 - 55% en bithérapie

Effets indésirables

- Tanaka AJRCCM 1999, 46 patients
 - 3 arrêts clarithromycine (rash/hypoacousie/diarrhée)
 - 10 dus aux autres antibiotiques (BAV, rash, oreille interne, hépatite, hypothyroïdie)
- Griffith CID 2001, 92 patients
 - 10 azithromycine (hypoacousie, troubles digestifs)
 - 1/3 des patients sous rifabutine (troubles digestifs, arthralgies, frissons, fièvre, leucopénie)
 - 2 BAV avec arrêt éthambutol.
- Wallace AJRCCM 1996, 50 patients
 - 4 arrêts clarithromycine (hypoacousie, cholestase)
 - 16/39 autres antibiotiques (troubles digestifs, BAV, leucopénie, uvéïte)
 - 9/24 arrêt rifabutine
 - 8/36 arrêt éthambutol
 - 3/25 arrêt rifampicine
 - 3/29 streptomycine

Facteurs influençant la réponse au traitement

- Tanaka AJRCCM 1999, Fujikane, IJTLD 2005, Lam AJRCCM 2006, Kadota 2017 :
 - Charge bacillaire initiale
 - Antécédent de trt > 6 mois
 - **Sensibilité à la clarithromycine**
 - Forme clinique (cavitaire mieux que bronchectasique)
 - **Trt > 1 an après négativation des cultures**
- Facteurs n'influençant pas la réponse au trt
 - Comorbidités
 - Extension initiale de la maladie
 - Utilisation de kanamycine

Pronostic

- Clarithromycine / Azithromycine + Rifampicine / Rifabutine + Ethambutol +/- Amikacine
- Kwak, CID 2017 : méta-analyse traitement MAC
→ 60% succès (but mais risque de réinfection à l'issue)

Encore beaucoup de marge d'amélioration

Dosages

- Van Ingen, AJRCCM 2012

TABLE 4. RESULTS OF PHARMACOKINETIC ANALYSES OF KEY ANTIMYCOBACTERIAL DRUGS

Drug	N	Mean Daily Dose (mg/kg)	C _{max} ± SD	C _{last} ± SD	% Low @ C _{max} (n)	Mean AUC _{0-6/7} ± SD
Rifampicin	326	9.62 ± 1.63	18.76 ± 6.61	6.20 ± 3.13	5% (17)	68.42 ± 24.26
Ethambutol	431	17.65 ± 3.52	2.27 ± 1.01	1.16 ± 0.51	48% (207)	10.18 ± 4.35
Clarithromycin	59	14.33 ± 5.09	2.31 ± 1.89	1.32 ± 1.51	56% (33)	10.67 ± 9.53
Azithromycin	367	6.71 ± 2.48	0.33 ± 0.23	0.18 ± 0.13	35% (129)	1.47 ± 1.00
Moxifloxacin	96	6.73 ± 1.60	4.42 ± 1.46	2.86 ± 1.05	13% (12)	18.81 ± 6.46
Ciprofloxacin	17	12.04 ± 4.08	3.60 ± 2.04	1.41 ± 0.78	76% (13)	13.61 ± 7.58
Amikacin	113	15.05 ± 3.62	55.30 ± 16.88*	12.34 ± 6.42	n.a.	152.82 ± 50.83*
Clofazimine	17	1.62 ± 0.28	0.43 ± 0.19	0.44 ± 0.19	53% (9)	2.25 ± 0.96
Rifabutin	51	4.80 ± 1.46	0.52 ± 0.29	0.28 ± 0.19	27% (14)	2.28 ± 1.31

TABLE 5. PHARMACOKINETIC INTERACTIONS OF THE RIFAMYCINS

Drug		Without a Rifamycin	With Rifampicin	% Change, P Value	With Rifabutin	% Change, P Value
Clarithromycin	AUC (mg · h/L)	19.74 ± 9.18 (n = 18)	5.32 ± 3.87 (n = 39)	-73%, P < 0.001	20.38 ± 10.59 (n = 5)	+3%, P = 0.895
	C _{max} (µg/ml)	3.91 ± 1.86 (n = 18)	1.25 ± 0.91 (n = 39)	-68%, P < 0.001	4.20 ± 1.94 (n = 5)	+7%, P = 0.890
	C _{last} (µg/ml)	2.61 ± 1.63 (n = 18)	0.48 ± 0.39 (n = 39)	-82%, P < 0.001	2.84 ± 1.91 (n = 5)	+9%, P = 0.909
Azithromycin	AUC (mg · h/L)	1.70 ± 1.19 (n = 94)	1.30 ± 0.80 (n = 272)	-24%, P < 0.001	2.30 ± 1.52 (n = 34)	+35%, P = 0.021
	C _{max} (µg/ml)	0.35 ± 0.26 (n = 94)	0.27 ± 0.18 (n = 272)	-23%, P = 0.007	0.52 ± 0.38 (n = 34)	+49%, P = 0.020
	C _{last} (µg/ml)	0.22 ± 0.19 (n = 94)	0.15 ± 0.09 (n = 272)	-32%, P = 0.001	0.32 ± 0.20 (n = 34)	+45%, P = 0.012
Moxifloxacin	AUC (mg · h/L)	20.34 ± 7.86 (n = 41)	17.84 ± 5.37 (n = 51)	-12%, P = 0.085	17.55 ± 2.66 (n = 11)	-14%, P = 0.087
	C _{max} (µg/ml)	4.66 ± 1.85 (n = 41)	4.20 ± 1.25 (n = 51)	-10%, P = 0.182	3.88 ± 0.75 (n = 11)	-17%, P = 0.040
	C _{last} (µg/ml)	3.06 ± 1.17 (n = 41)	2.65 ± 0.84 (n = 51)	-13%, P = 0.035	2.55 ± 0.44 (n = 11)	-17%, P = 0.167

Beaucoup de sous-dosages, impact++ d'interaction avec rifampicine sur taux sérique clarithromycine

Dosages

- Koh, AJRCCM 2012
 - 130 patients traités pour MAC ou abcessus
 - Pic sérique CLR 0,2 mg/L en présence de rifampicine vs 3,8 mg/L sans rifampicine ($p < 0,05$)

TABLE 4. PREDICTORS OF UNFAVORABLE MICROBIOLOGICAL RESPONSES IN PATIENTS WITH *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX LUNG DISEASE

Patient Characteristics	Favorable Responses ($n = 75$)	Unfavorable Responses ($n = 26$)	Univariable Analysis <i>P</i> Value	Multivariable Logistic Regression	
				Adjusted OR (95% CI)	<i>P</i> Value
Peak plasma levels, $\mu\text{g/ml}^*$					
CLR	0.30 (0.10–0.70)	0.32 (0.17–0.74)	0.299	0.66 (0.11–4.12)	0.658
RIF	6.40 (1.85–10.93)	8.76 (2.45–15.06)	0.340	3.64 (0.92–14.47)	0.066
EMB	3.22 (2.21–4.98)	2.70 (2.29–3.86)	0.393	0.32 (0.02–4.82)	0.411

Pas d'impact du taux sérique de clarithromycine sur réponse au traitement

Amikacine inhalée?

- Griffith, AJRCCM 2018
- MAC en échec après 6 mois de traitement
 - 112 trt standard
 - 224 trt standard + 590 mg/j amikacine liposomale inhalée
- Négativation des cultures
 - 65/224 (29%) avec amikacine
 - 10/112 (9%) témoin (OR, 4.22; 95% CI [2.08, 8.57]; $P < 0.001$).
- Dysphonie, toux, dyspnée 87% avec amikacine vs 50% avec témoin ($P < 0.001$)

Amélioration de la négation des cultures chez patients en échec à 6 mois d'un traitement de première ligne

Clofazimine?

- Van Ingen, AAC 2012
 - Synergie Clofazimine / Amikacine

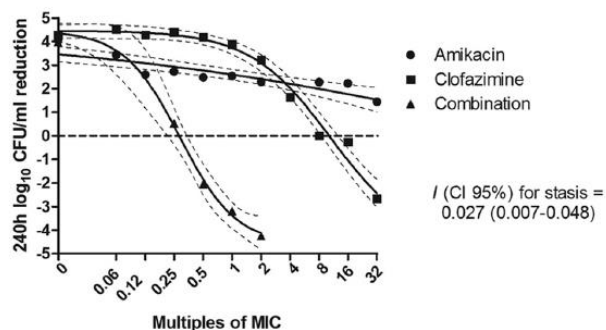
TABLE 2 Clofazimine and amikacin susceptibilities in *M. avium* complex and *M. simiae* isolates

Species	No. of isolates	Clofazimine MIC (µg/ml)		Amikacin MIC (µg/ml)		MIC in combination (µg/ml)			
						Clofazimine		Amikacin	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
MAC ^a	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

^a MAC, *Mycobacterium avium* complex (6 *M. avium*, 7 *M. intracellulare*, and 3 *M. chimaera*).

- Ferro, AAC 2016
 - Synergie Clofazimine / Amikacine et Clarithromycine

c. clofazimine-amikacin combination against *M. avium*



d. clofazimine-clarithromycin combination against *M. avium*

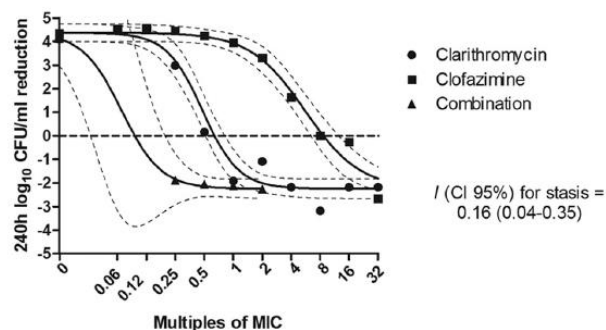


FIG 5 Concentration-effect curves of clofazimine and amikacin (left graphs) and clofazimine and clarithromycin (right graphs) combinations against *M. abscessus* CIP 104536 after 120 h (a and b) and *M. avium* IWGMT49 after 240 h (c and d). I, interaction index.

Fluoroquinolones?

- Moxifloxacin
 - CMI = 2 à 4 mg/L vs pic sérique = 3 mg/L
 - Deshpande AAC 2010
 - Simulation Monte-Carlo de posologie assurant une bactéricidie $\geq 1 \log(10)$ CFU/ml/semaine
 - 400 et 800 mg/j atteignent la cible (AUC(0-24)/MIC de 17) dans 64% et 92% des patients
 - Koh, AAC 2013 : étude rétrospective 2002-2011
 - 41 cas en échec de traitement
 - Association à base de moxifloxacin
 - Durée médiane 332 jours
 - Succès = 29%
- Lévoﬂoxacin (Shimomura, 2015) : régime LVFX moins efficace que contrôle

Efficacité incertaine
!QT avec clarithromycine

Table 4 Comparison of bacilli negative conversion rates of pulmonary *Mycobacterium avium* complex patients between the control and levofloxacin (LVFX) groups

Group	Follow-up period (months)				
	Start of treatment	1	3	6	12
Control	0/57 (0 %)	28/57 (49 %)	41/52 (79 %)	39/48 (81 %)	32/42 (76 %)
LVFX	0/18 (0 %)	5/18 (28 %)	*3/8 (38 %)	4/6 (67 %)	2/3 (67 %)

Tigécycline?

- Bax, AAC 2016

Synergie avec clarithromycine
Toxicité ++, IV uniquement

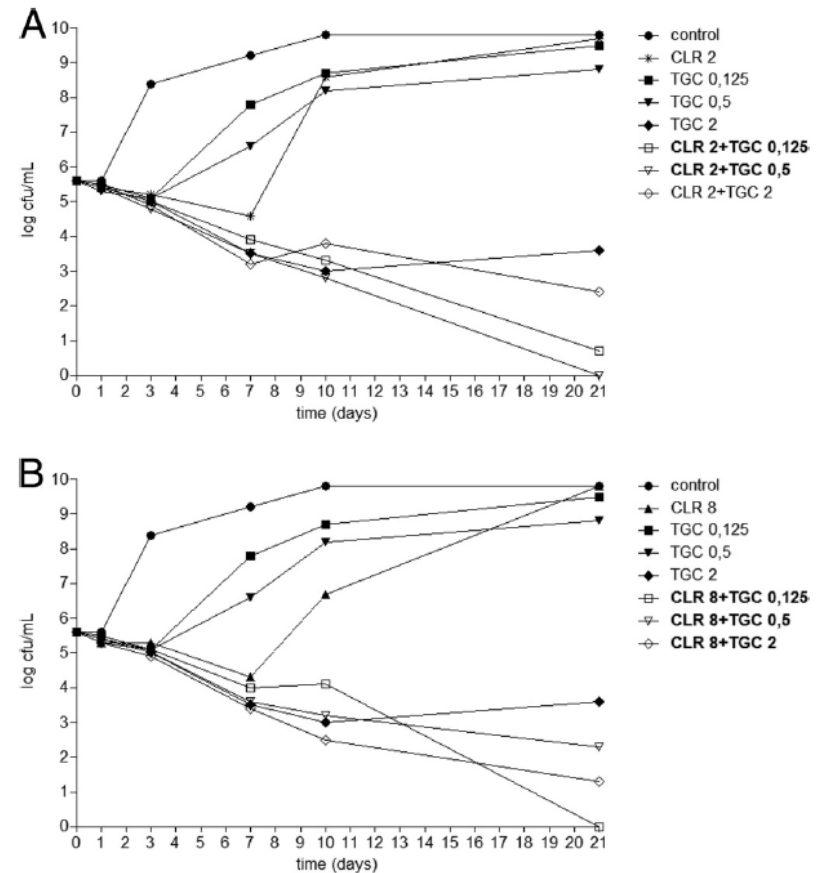


FIG 2 (A) Concentration- and time-dependent bactericidal activity of clarithromycin (CLR) at 2 mg/liter combined with tigecycline (TGC) at various concentrations (milligrams per liter) toward *M. avium*. (B) Concentration- and time-dependent bactericidal activity of clarithromycin at 8 mg/liter combined with tigecycline at various concentrations (milligrams per liter) toward *M. avium*.

Résistance aux macrolides

Griffith, AJRCCM 2006

Morimoto, Ann AmTho Soc 2016

- 51 patients (15 ans)
- MAC, CMI clarithromycine ≥ 32 mg/l
- 24 cavitaires, 27 bronchectasiques
- 49/51 : mutation ARN 23S 2058 ou 59
- Résistance associée à monothérapie clarithromycine, ou bithérapie avec fluoroquinolone (39/51 = 76%)
- Parmi patients au régime ATS : 12/303 (4%) développent résistance
- Parmi patients R-clari, négativation expectoration :
 - Chez 11/14 ayant reçu aminoside > 6 mois et résection chirurgicale
 - Chez 2/37 n'ayant pas eu ces traitements
 - Mortalité à 1 an
 - 13/38 (38%) chez culture + persistants
 - 0/13 chez ceux négativant leur cultures
- **Conclusions:**
 - **émergence résistance clarithromycine rare si éthambutol et rifamycine associée**
 - **Souches clari-R nécessitent un traitement agressif**

Chirurgie

- Nelson Ann Thorac Surg 1998
 - 28 patients
 - Indications :
 - échec trt médical (15),
 - complications du poumon détruit (4),
 - programmé dans le trt initial (9) (ère pré-macrolides)
 - 8 pneumonectomies, 18 lobectomies, 2 résections atypiques.
 - 2 décès
 - 7 complications précoces
 - 23/26 culture négative à 1 mois
 - 1/26 survivants à deux ans rechute

Traitement MAC

- Importance de la clarithromycine
- Clarithromycine ou Azithromycine
+éthambutol+rifampicine+/-aminoside en début de traitement, en particulier pour les formes cavitaires ou disséminées
- Pas de place des fluoroquinolones
- Amikacine inhalée si toujours C+ à 6 mois
- Place clofazimine?
- Durée : 1 an après négativation des expectorations

Mycobacterium marinum

Réservoir

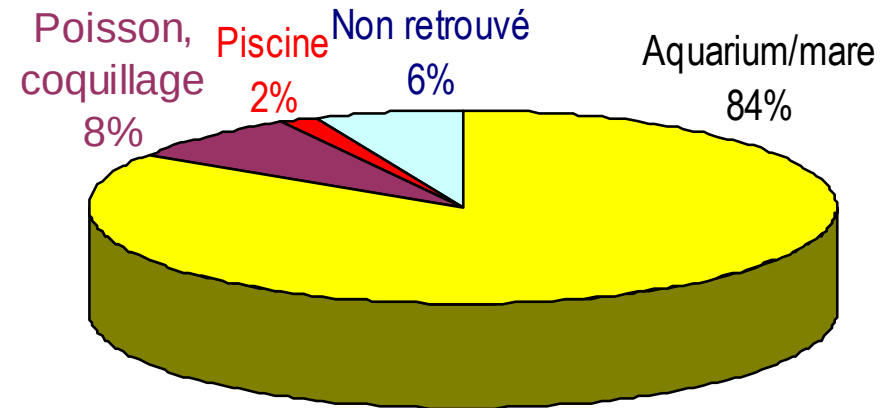
- réservoir naturel= eaux douces et marines
- pathogène pour les poissons et contamination des aquariums («tuberculose du poisson»)
- infections cutanées bénignes de la main et des membres supérieurs (nodules, nodules ulcérés, forme pseudo verruqueuse, sporotrichoïde...)
- rares cas d'infections ostéo-articulaires (ténosynovite)

Enquête sur les infections à *M. marinum* 1996-1998

- Matériel et méthodes :
 - Fiche de recueil des données → services de Dermatologie, Maladies Infectieuses et Microbiologie des CHU
 - Infection bactériologiquement documentée en **1996, 1997 et 1998**
- Résultats :
 - **63 malades inclus** (3 exclus) : **37 hommes, 26 femmes** (sexe ratio = 1,5)
 - Age médian = **46 ans**, extrêmes : 4 – 77 ans
 - Infection cutanée seule : 45 malades dont 10 avec adénopathies
 - Infection cutanée et extra-cutanée (ostéo-articulaire) : 18 malades
 - Membre supérieur : 60 malades (90%)
 - Nodule +++ : 41 malades (67%), dont 16 aspect sporotrichoïde
 - Pas d'infection généralisée même chez les immunodéprimés

Enquête sur les infections à *M. marinum*

Mode d'infection



Infection à *M.marinum* (diagnostic)

- Bactériologie :
 - examen microscopique après coloration de Ziehl-Neelsen (20%)
 - culture sur milieu de Löwenstein-Jensen à **30°C** (80%)
- Histologie :
 - granulome épithélioïde 60%
 - infiltrat inflammatoire non spécifique 40%
- Sia, CID 2016 : épidémie marché aux poissons NYC
 - =intérêt de combiner les approches diagnostiques

Culture	<i>M. marinum</i> Group Species PCR Plus Sequencing	Ziehl-Neelsen and Fite Stains	IHC	No. of Biopsies
+	+	+	+	2
	–	–	–	5
	NA	NA	NA	4
–	+	+	+	3
	+	–	+	5
	+	NA	NA	1
	–	–	–	6
	NA	NA	NA	1
NA ^a	–	–	–	2

Abbreviations: AFB, acid-fast bacilli; IHC, immunohistochemistry; NA, not applicable; PCR, polymerase chain reaction.

^a Culture was not performed, but biopsy samples were sent for PCR, IHC, and AFB staining.

Résistance naturelle et résistance acquise de *Mycobacterium marinum*

- phénotype identique pour toutes les souches sauvages (**multirésistance**)
 - antibiogramme inutile pour les nouveaux cas
- **pas de résistance acquise décrite à ce jour**
 - intérêt de l'antibiogramme en cas d'échec de traitement ou de rechute?

Concentrations minima inhibitrices (mg/l)

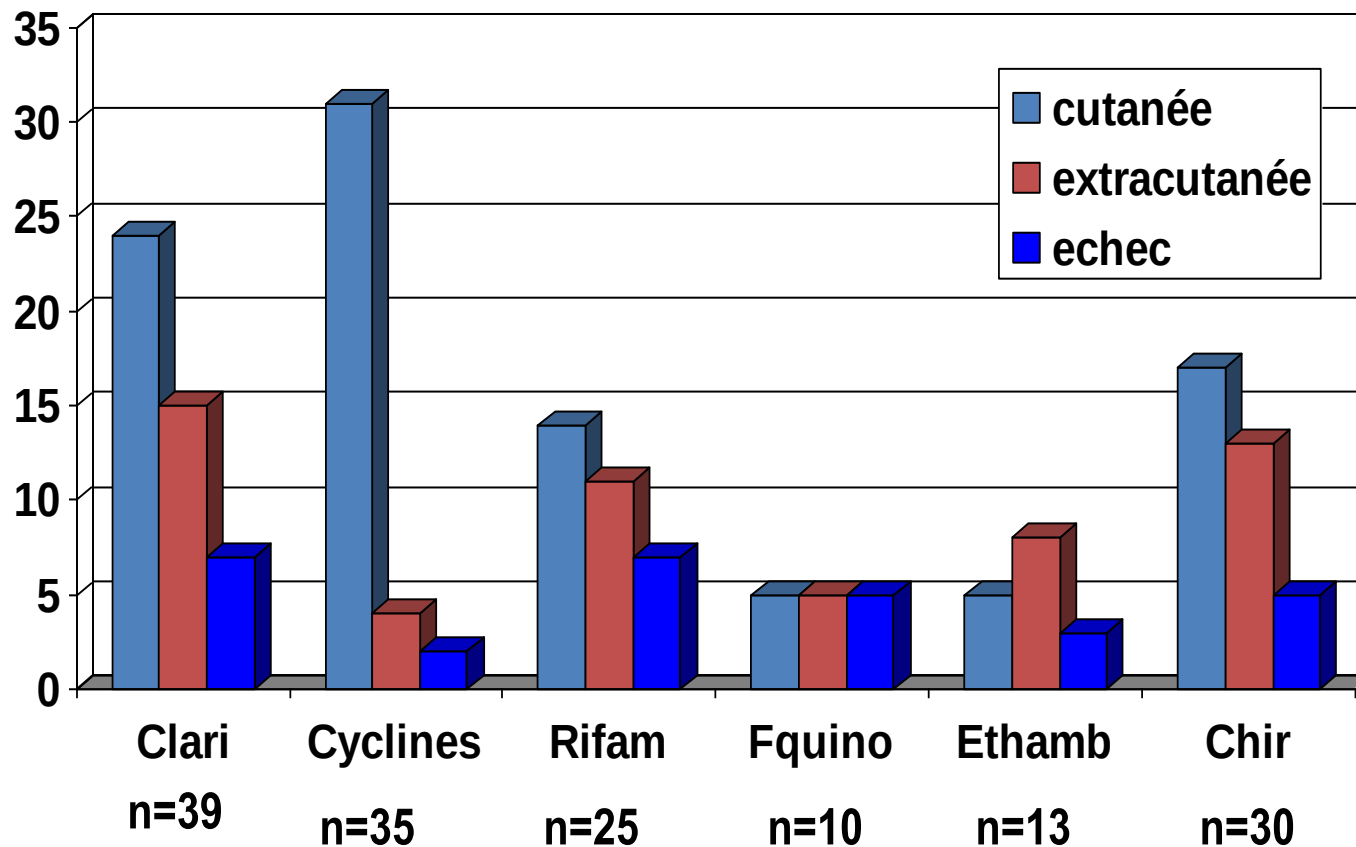
53 souches de *M. marinum*

Antibiotique	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI modale
Rifampicine	0,25	0,5	0,25
Rifabutine	0,06	0,06	0,06
Isoniazide	4	8	4
Ethambutol	2	4	2
Clarithromycine	1	4	2
Azithromycine	32	128	32
Minocycline	2	4	2
Doxycycline	8	16	8
Amikacine	2	4	4
Imipénème	2	8	2
Cotrimoxazole	8	128	8
Ciprofloxacin ^a	4	8	4
Moxifloxacin	0,5	1	0,5

^a idem ofloxacin et lévofloxacin

Enquête sur les infections à *M. marinum* 1996 -1998

Evolution en fonction du traitement (durée moy = 5,5 mois)



Autres études

- Veraldi, Dermatology 2014
 - 14 patients, atteinte sporotrichoïde
 - Clarithromycine (500 mg/j pour 10 jours/mois pendant 5 mois)
 - 12/14 (86%) : rémission complète, 2 perdus de vue
- Hendriks, OFID 2022
 - Etude rétrospective de cas C+ aux Pays-Bas 2011–2018
 - 40 cas
 - 90% de guérison après 25 semaines Trt en moyenne (3 rechutes)
 - 1/3 monothérapies et 2/3 de combinaison 2 ATB
 - 1/4 chirurgies
 - 1/3 résistance tétracyclines

Recommandations pour le traitement des infections à *M.marinum* (ATS, 2007)

- cyclines, rifampicine, clarithromycine, éthambutol
- monothérapie possible en cas de lésion cutanée limitée (cycline, clarithromycine)
- bithérapie recommandée, en cas de lésion étendue aux tissus profonds (ex: rifampicine + cycline ou clari,...)
- durée minimum de trois mois de traitement
- chirurgie seulement si évolution défavorable ou fistule et inflammation majeure

Conclusion

- Importance de réunir des critères diagnostiques avant mise au traitement
- Traitement reste inférieur à celui de la tuberculose

Un peu de lecture

- Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions.

Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, Gottlieb JE, Scott R, Israel HL, Figueroa WG, Fish JE. N Engl J Med. 1989 Sep 28;321(13):863-8

- Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases.

AJRCCM, 175, p367-416, 2007.

- Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Eur Respir J. 2020 Jul 7;56(1):2000535