

Diagnostic et traitement des infections à Mycobactéries



Dr Nicolas Veziris
Centre National de Référence des Mycobactéries et
de leur Résistance aux Antituberculeux,
Laboratoire de Bactériologie-Hygiène,
Pitié-Salpêtrière

Bases bactériologiques du traitement antituberculeux

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

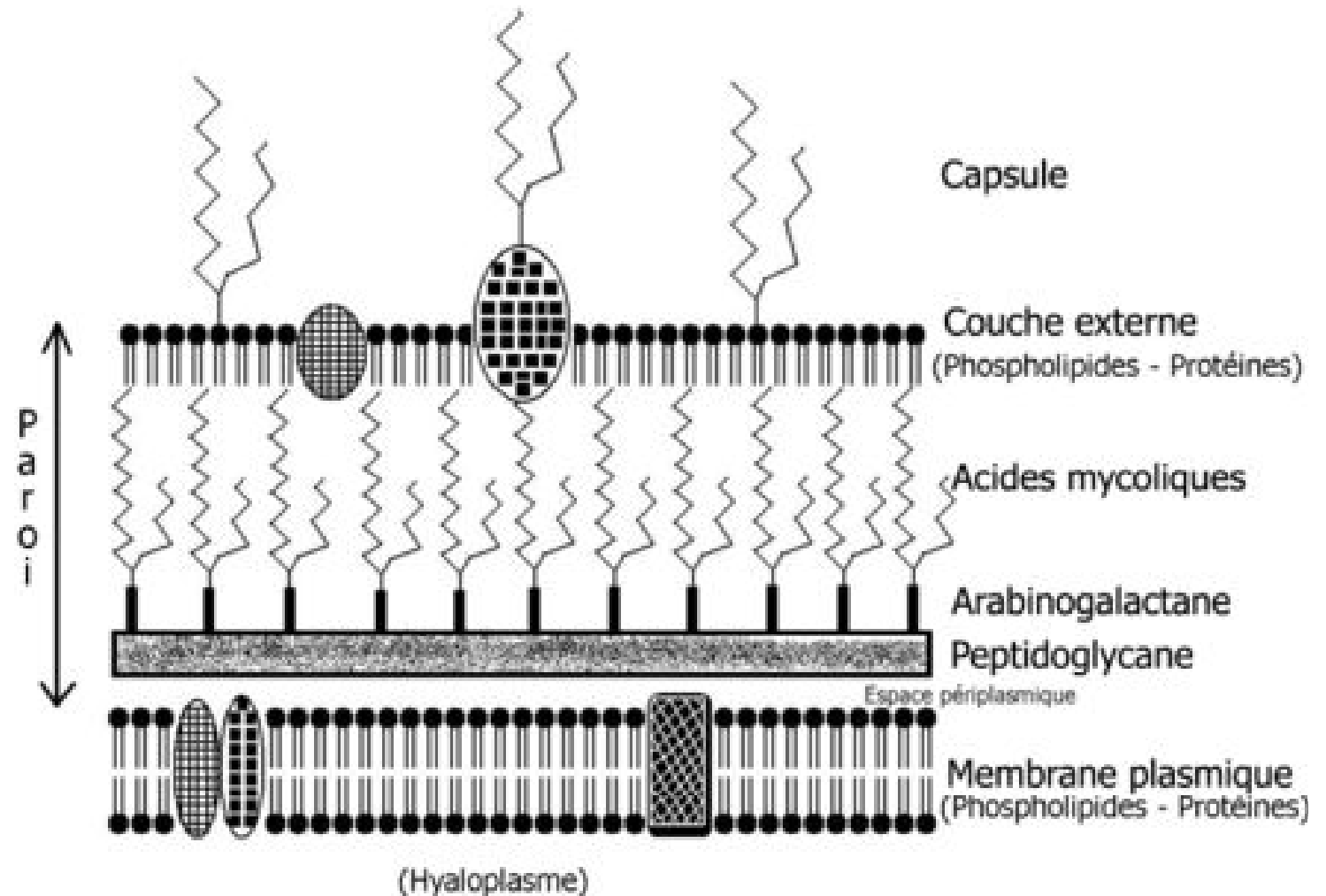
- Croissance lente (tps division = 20h)
 - Exigences nutritionnelles
- } Diagnostic bactériologique difficile
- Aérobie stricte (microaérophile)/sensible aux UV
 - Paroi épaisse très riche en lipides et en acides mycoliques (90C)
 - ACIDO ALCOOLO RESISTANCE (BAAR)
 - Résistance naturelle à de nombreux antibiotiques et antiseptiques
 - % GC élevé (65% sauf *M. leprae* 57,8%)
- } Difficulté thérapeutique (traitement difficile et prolongé)

Paroi des mycobactéries

IMPERMEABILITE
Ex. b-lactamines
glycopeptides

INACTIVATION
Ex. b-lactamines,
aminosides

EFFLUX
Ex. cyclines, inh



Tuberculose : définition

Infection par une mycobactérie du "complexe tuberculosis" :

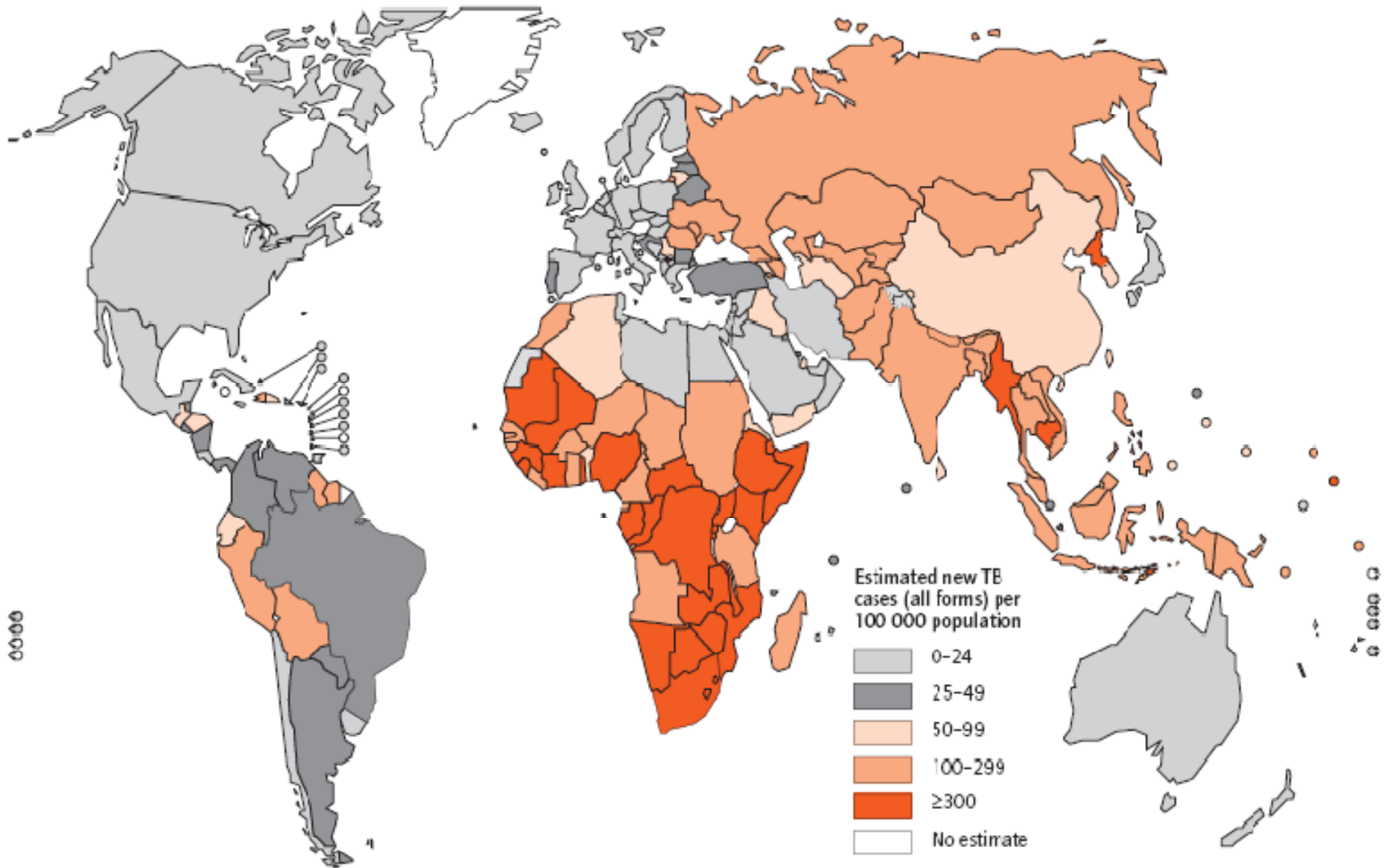
Mycobacterium tuberculosis = BK

africanum, bovis, canetti,

microtti, caprae, pinnipedii

Epidémiologie Tuberculose

FIGURE 1
Estimated TB incidence rates, 2008



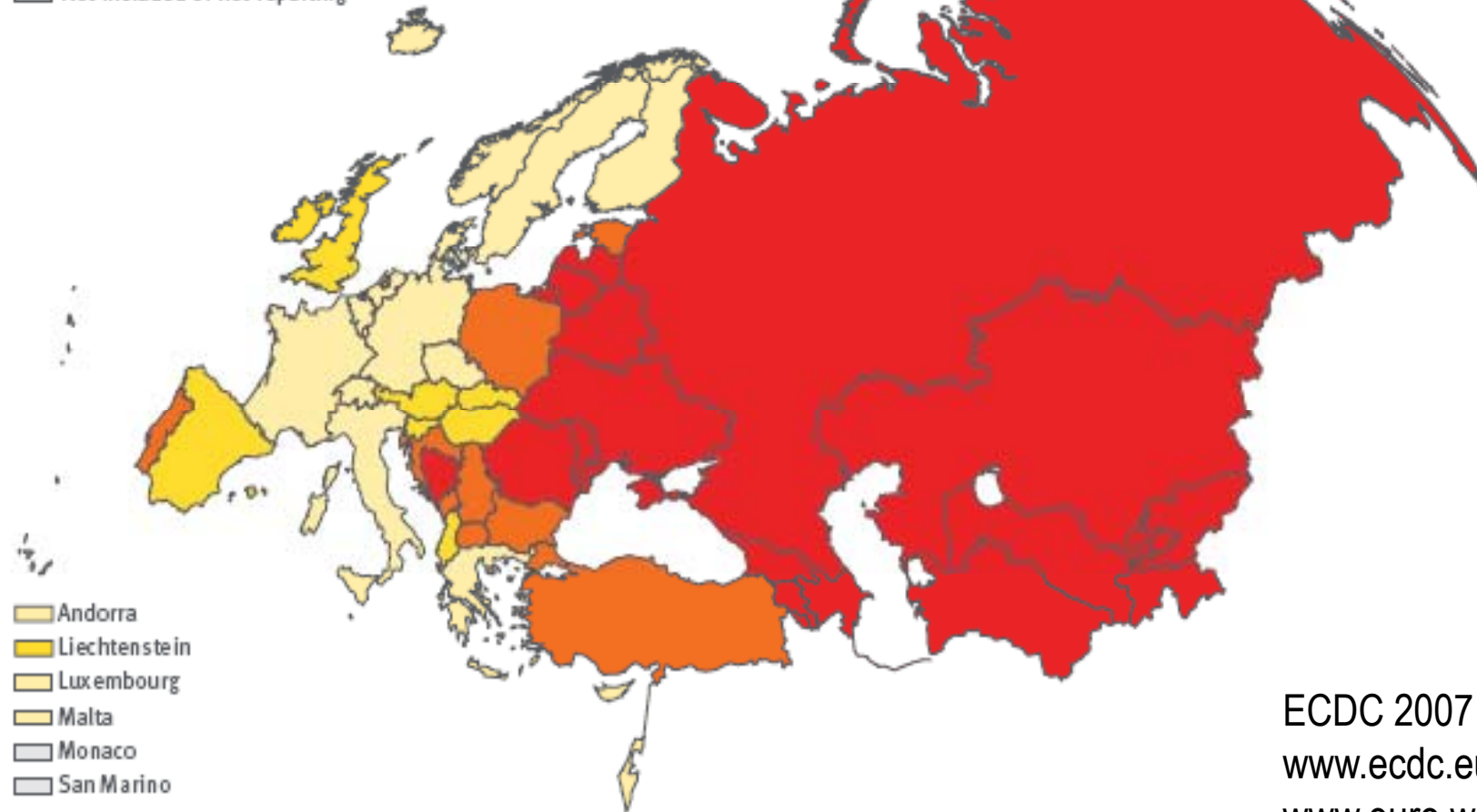
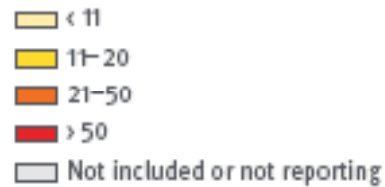
Épidémiologie de la tuberculose (monde)

- prévalence globale de l'infection 32% \Rightarrow 2 milliards d'infectés
- 10 millions nouveaux cas/an (9/10 pays avec la plus forte incidence sont africains)
- 3.5 millions (44%) tuberculose pulmonaire contagieuse
- 2 millions morts/an (létalité > 50% dans certains pays africains)
- Coinfection VIH : 640 000 cas (8%)

Épidémiologie de la tuberculose (Europe)

Map 2: Total TB notification rates, Europe, 2007^a

TB cases per 100000 population

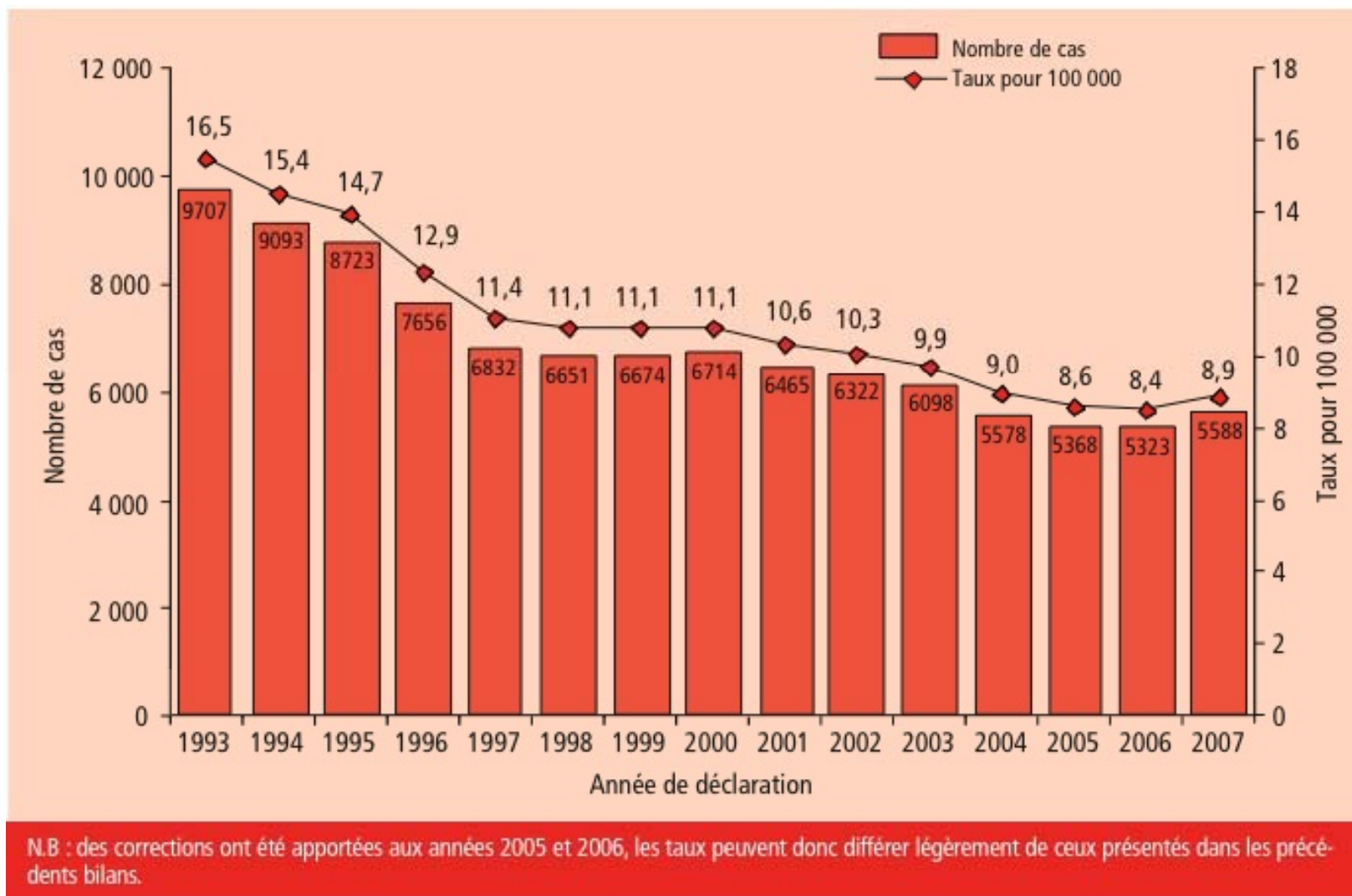


ECDC 2007 report
www.ecdc.europa.eu
www.euro.who.int

^a Data from the UN Administered Province of Kosovo is not included in the figures reported for Serbia

Épidémiologie de la tuberculose (France)

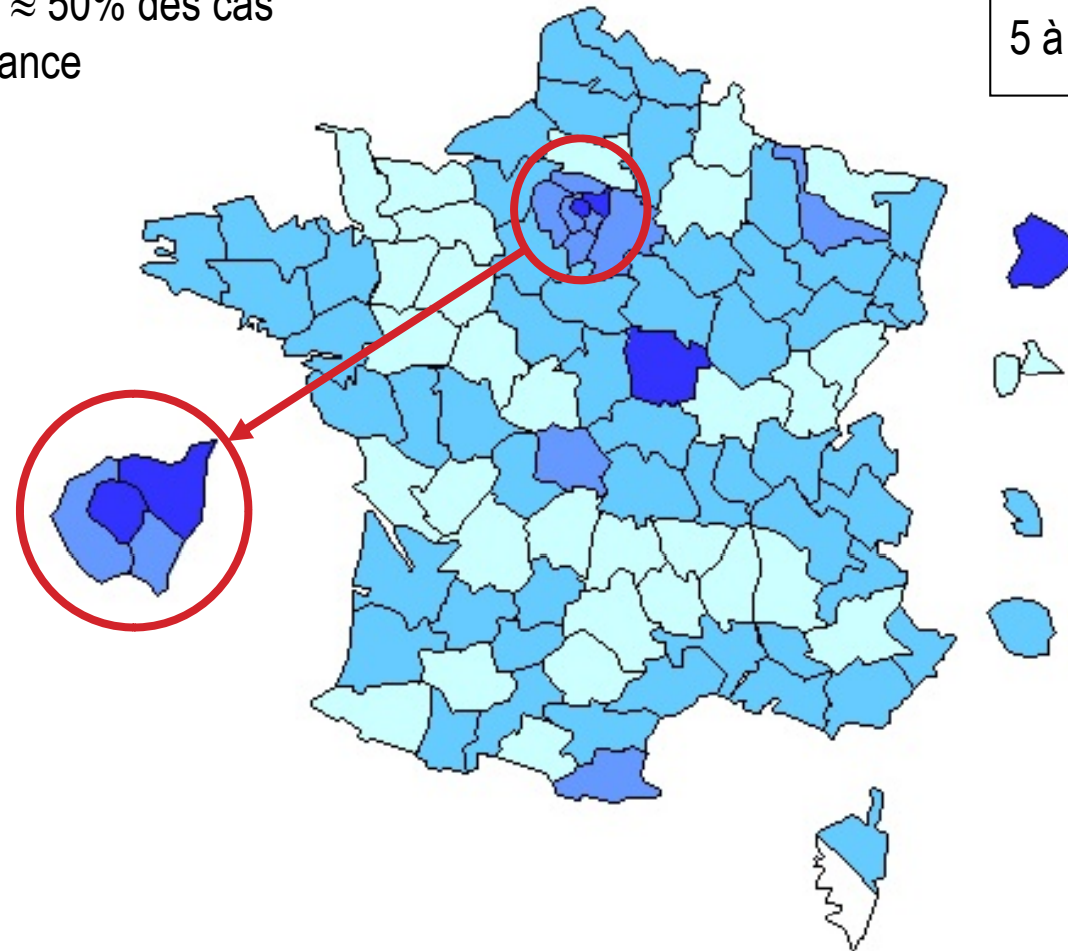
Evolution du nombre de cas et de l'incidence de la tuberculose en France - 1993-2007



Taux de déclaration de tuberculose maladie (taux pour 100 000) par département - 2007 Total Hommes-Femmes

Deux pics d'incidence : 25-39 ans
Nationalité étrangère \approx 50% des cas
déclarés en Ile-de-France

5 à 7000 cas/an



Taux pour 100 000

0 - 4,9

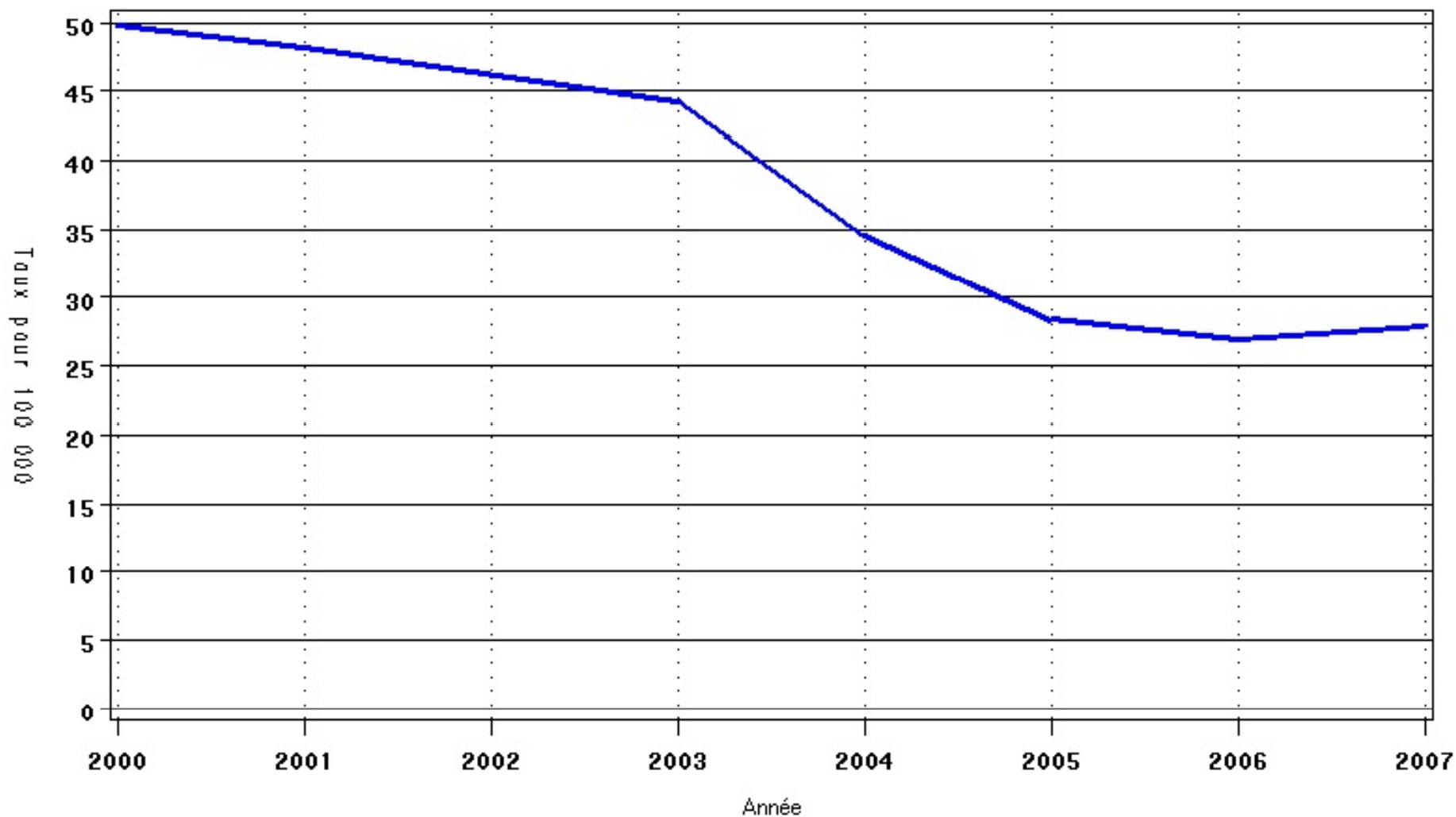
5 - 9,9

10 - 19,9

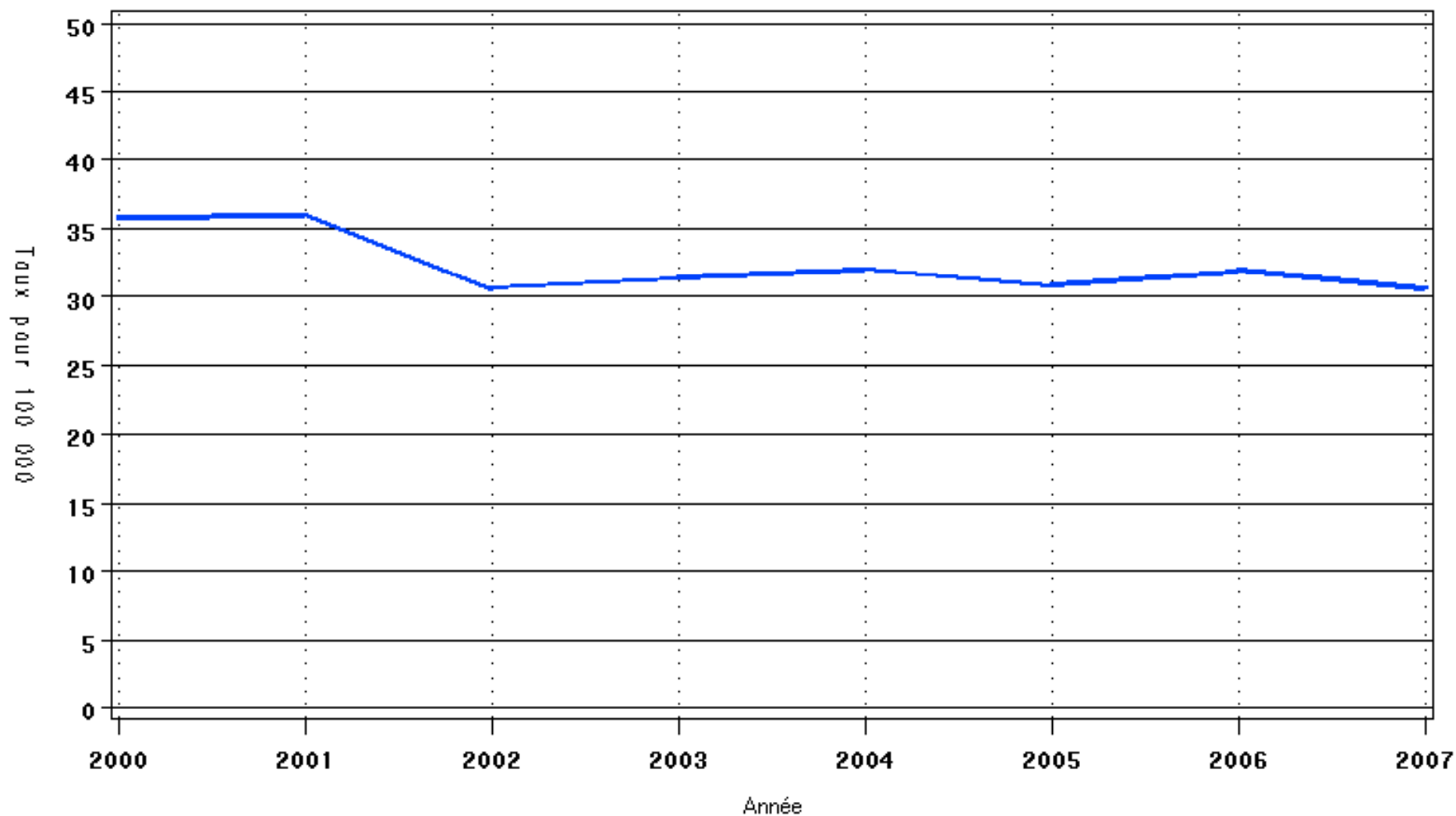
20 et plus

Source : InVS (DO de tuberculose), Insee (estimations localisées de population, révision au 01 janvier 2008)
Sans la Corse du Sud (données non transmises)

Taux de déclaration annuel de tuberculose maladie (taux pour 100 000) de 2000 à 2007 - Paris

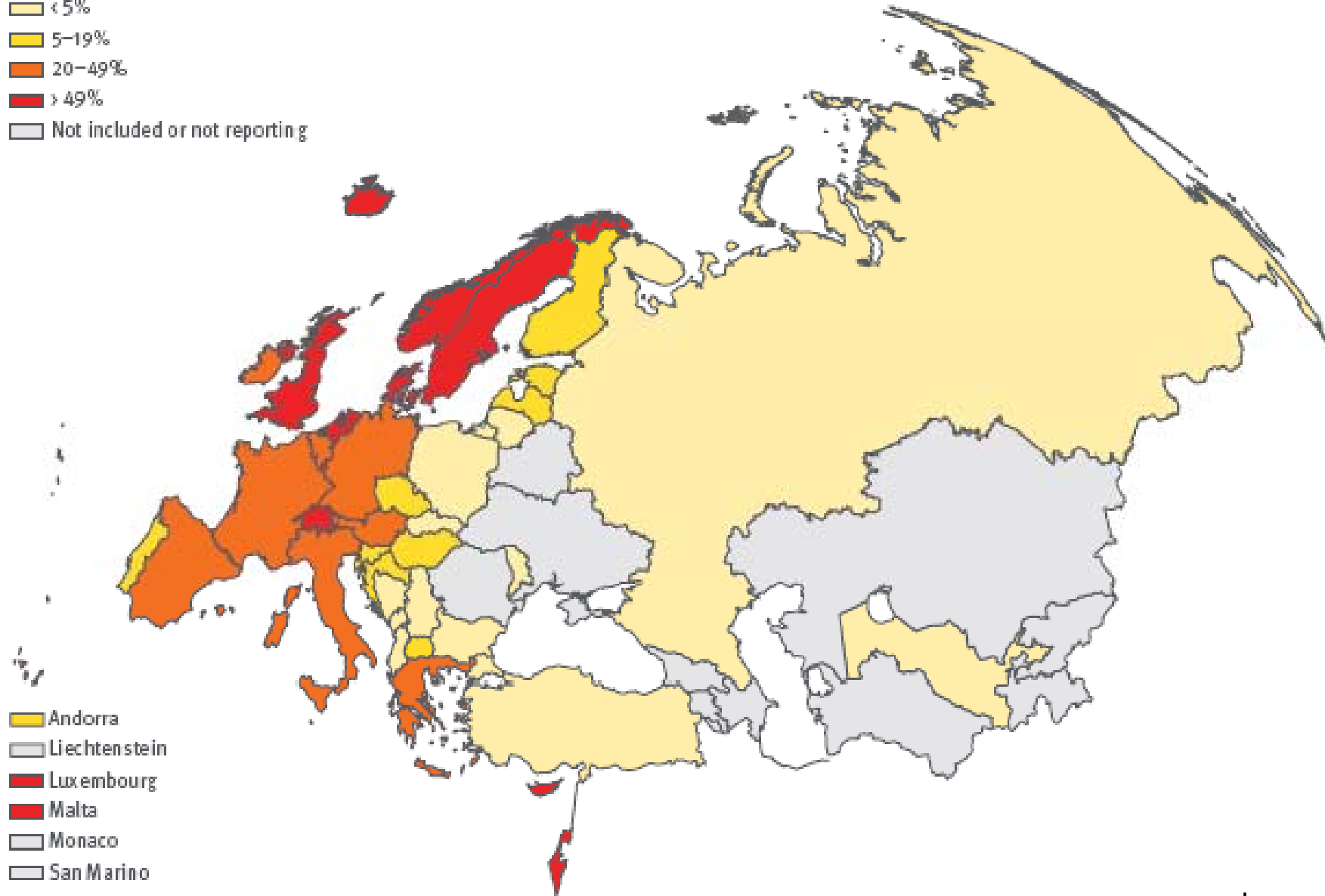


Taux de déclaration annuel de tuberculose maladie (taux pour 100 000) de 2000 à 2007 - Seine-Saint-Denis



Map 4: Proportion of notified TB cases of foreign origin, Europe, 2007^a

- < 5%
- 5–19%
- 20–49%
- > 49%
- Not included or not reporting



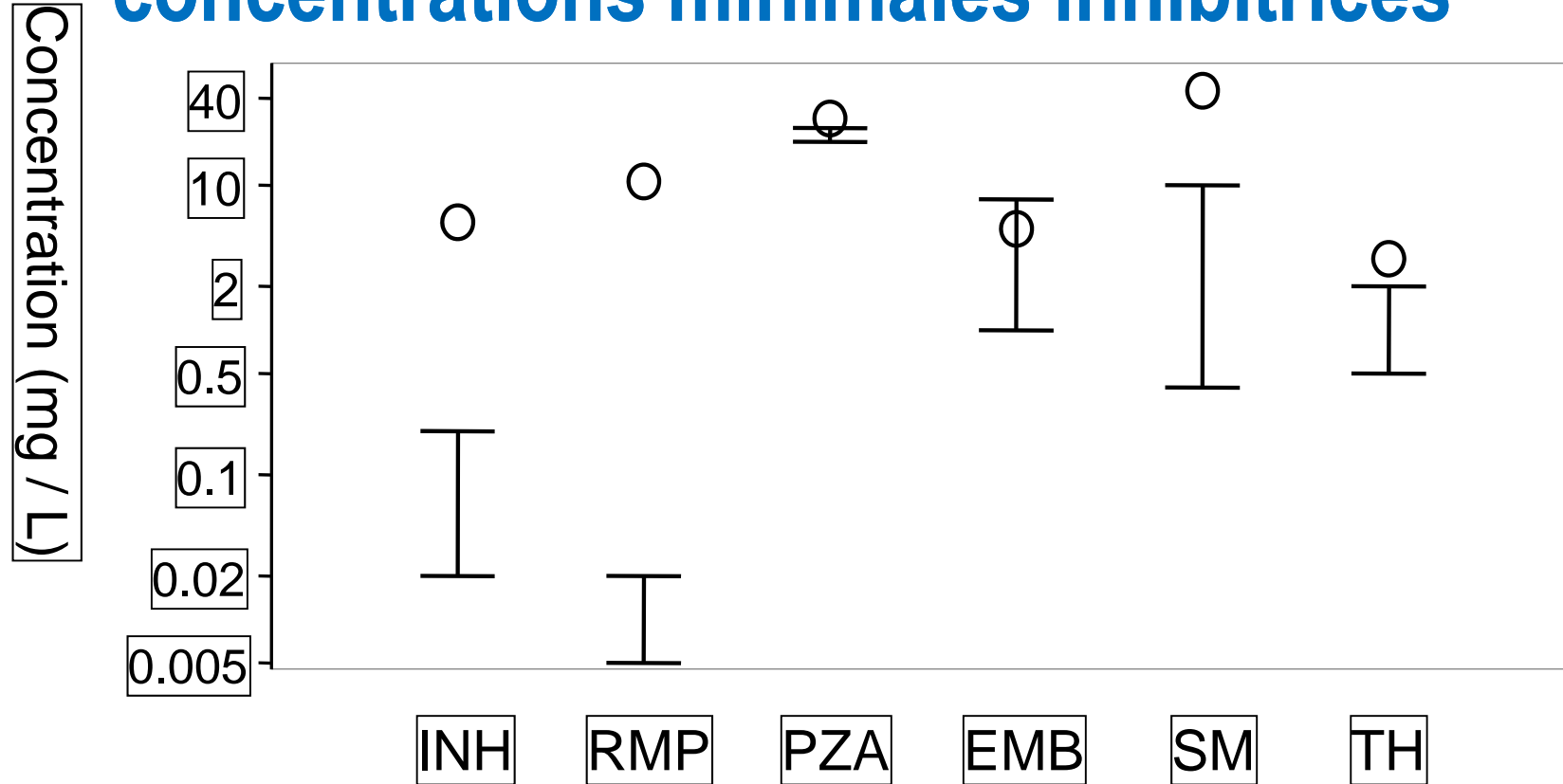
- Andorra
- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta
- Monaco
- San Marino

^a Data from the UN Administered Province of Kosovo is not included in the figures reported for Serbia

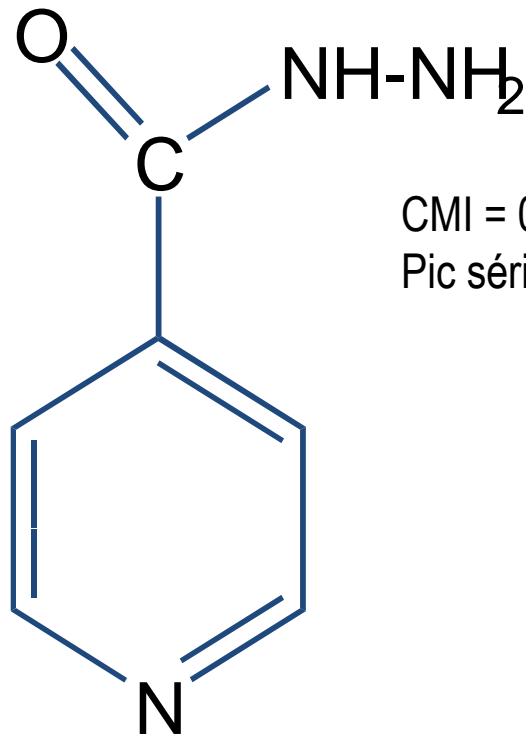
TRAITEMENT

MOLECULES

Concentration sérique des antituberculeux et concentrations minimales inhibitrices



Isoniazide

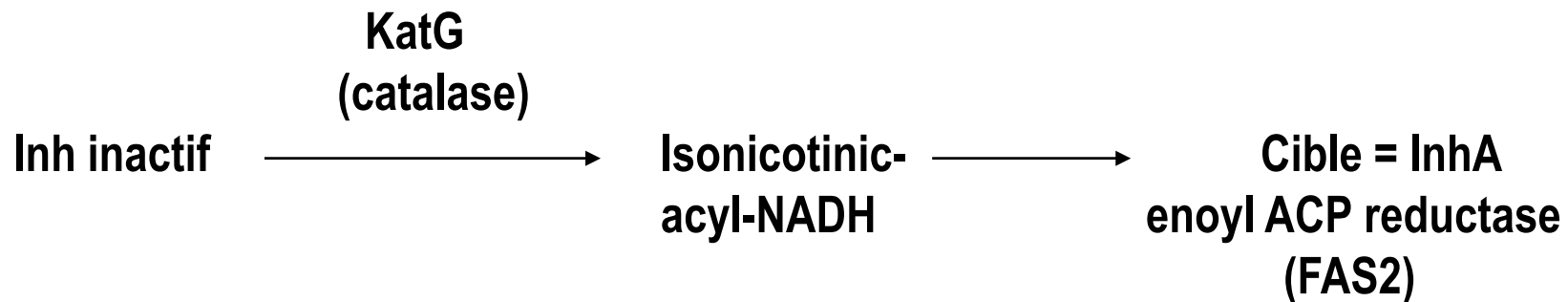


CMI = 0,05 mg/l

Pic sérique = 3 à 5 mg/l (5 mg/kg)

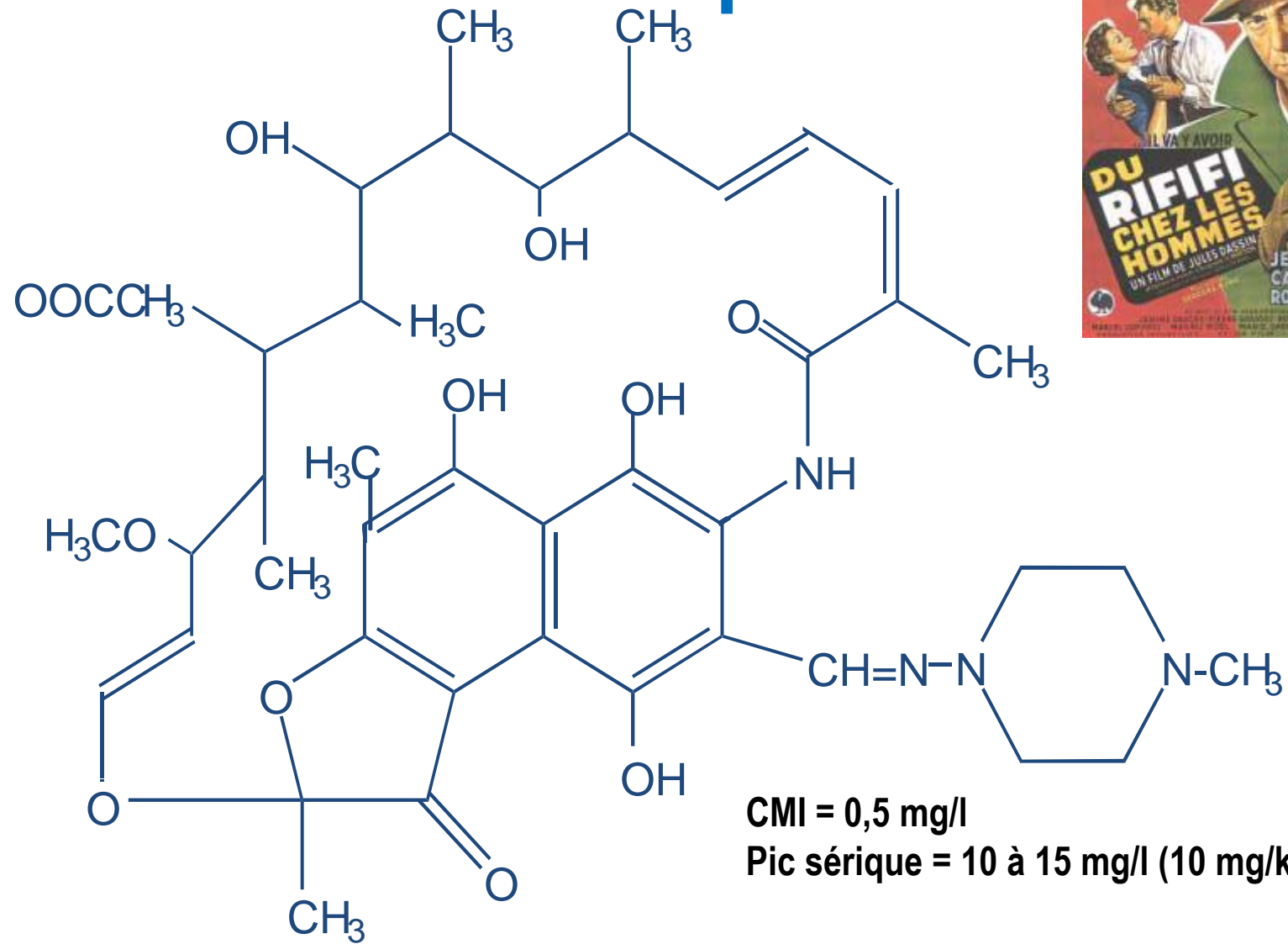
Meyer H, Mally J. Monatshefte Chemie 1912;33:393-414

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 et coll., JBC 2000)

Rifampicine



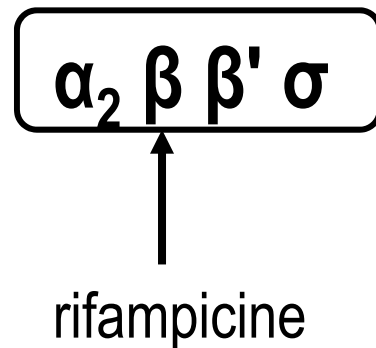
CMI = 0,5 mg/l

Pic sérique = 10 à 15 mg/l (10 mg/kg)

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

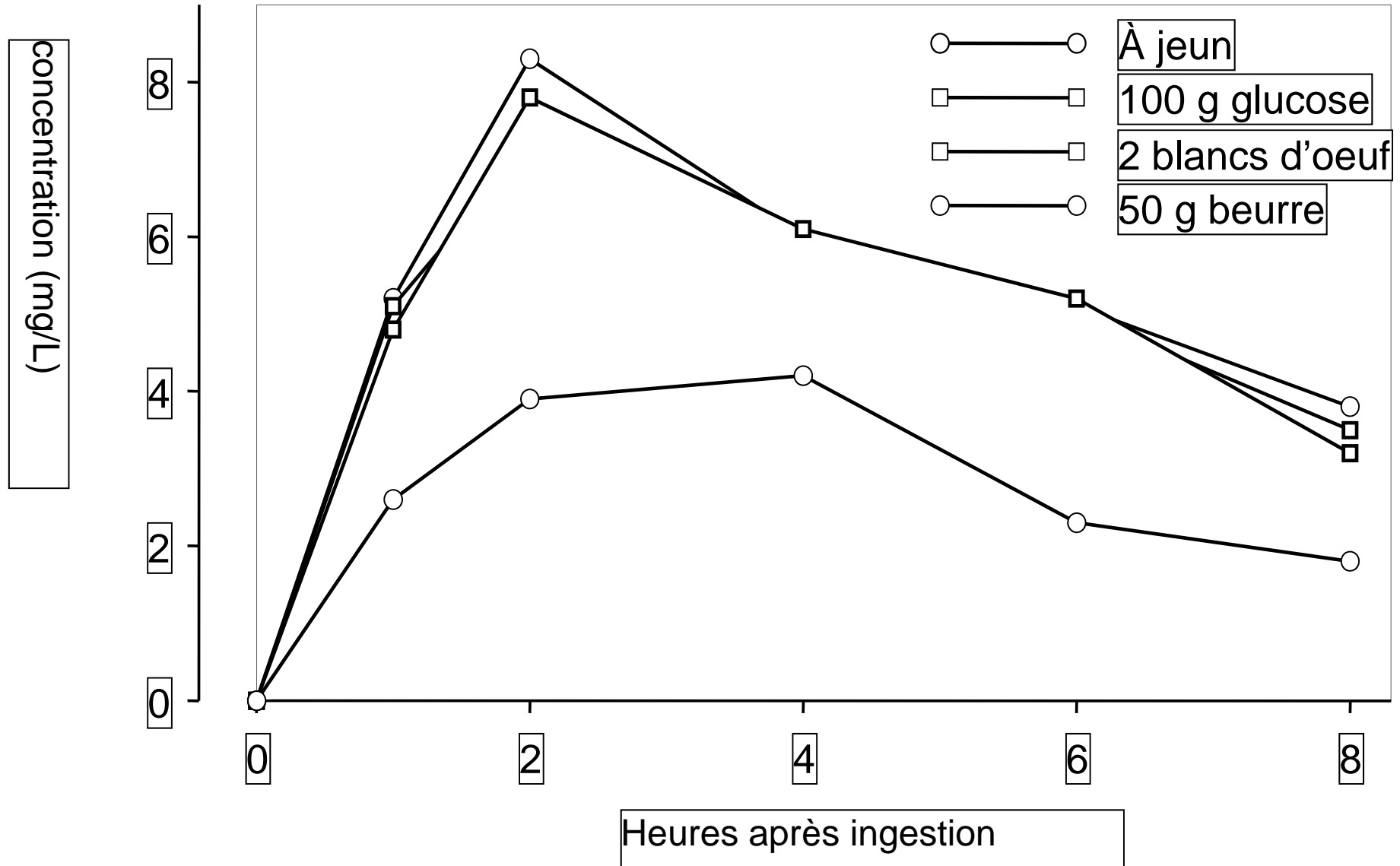
Rifampicine : mode d'action

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

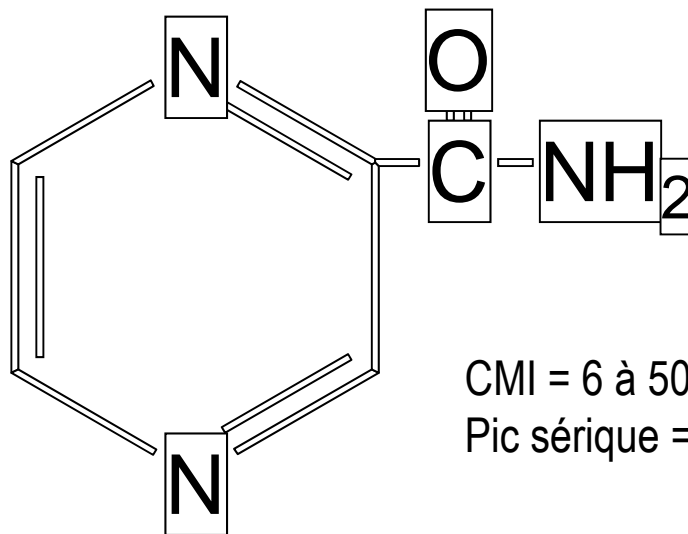


- Empêche l'initiation de la transcription : perturbe la synthèse des ARN messagers (*Severinov et coll., J Biol Chem, 1993*)

Pharmacocinétique de la Rifampicine



Pyrazinamide



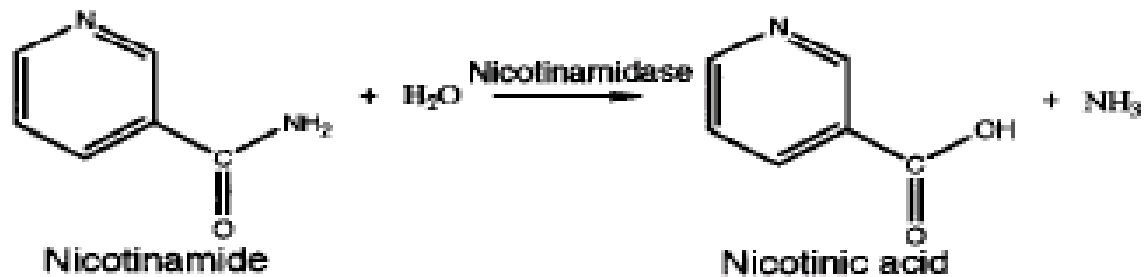
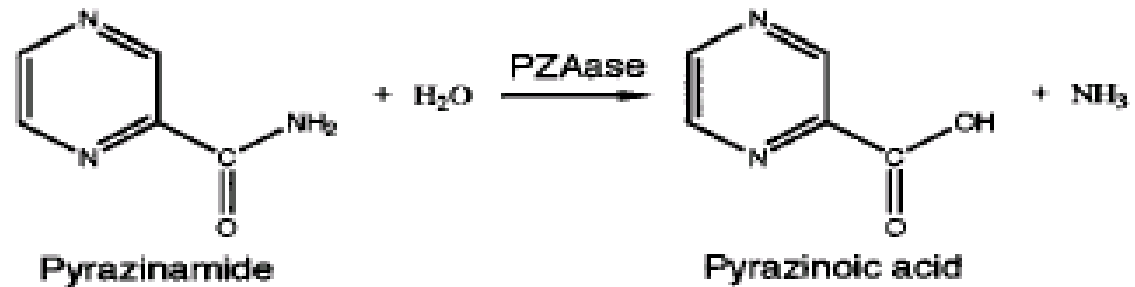
CMI = 6 à 50 mg/l à pH 5,5
Pic sérique = 30 mg/l (20 mg/kg)

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

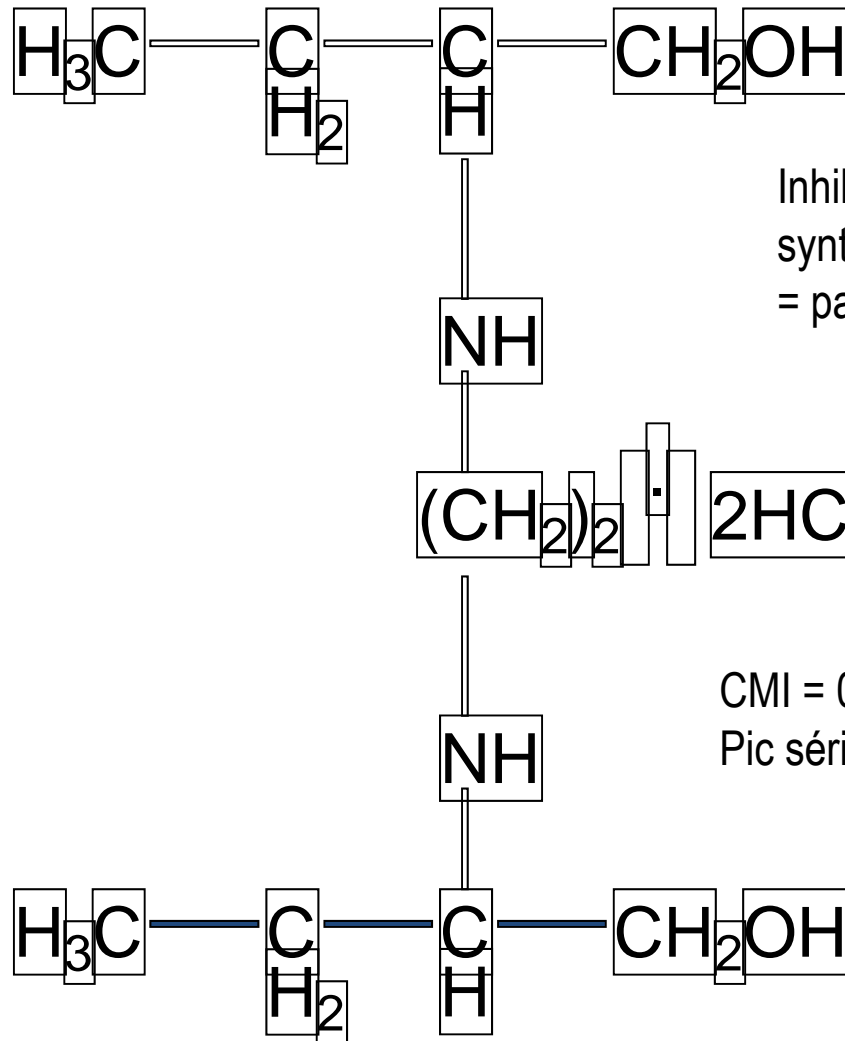
Pyrazinamide : mode d'action

pyrazinamidase

Pyrazinamide \longrightarrow Acide pyrazinoïque



Ethambutol



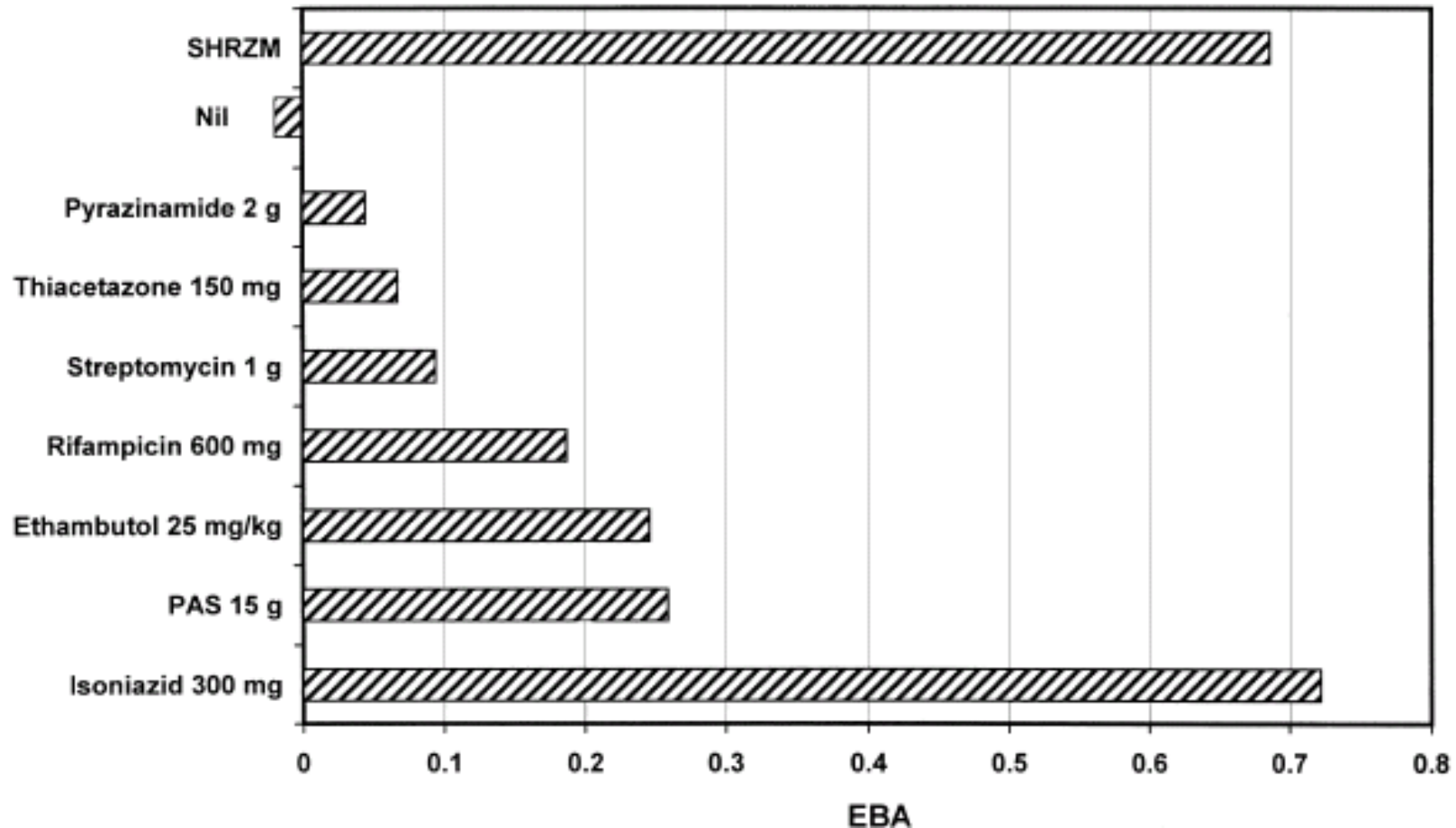
Inhibition
synthèse arabinogalactane
= paroi

CMI = 0,5 à 2 mg/l
Pic sérique = 5 mg/l (25 mg/kg)

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

Le rôle des différents antituberculeux

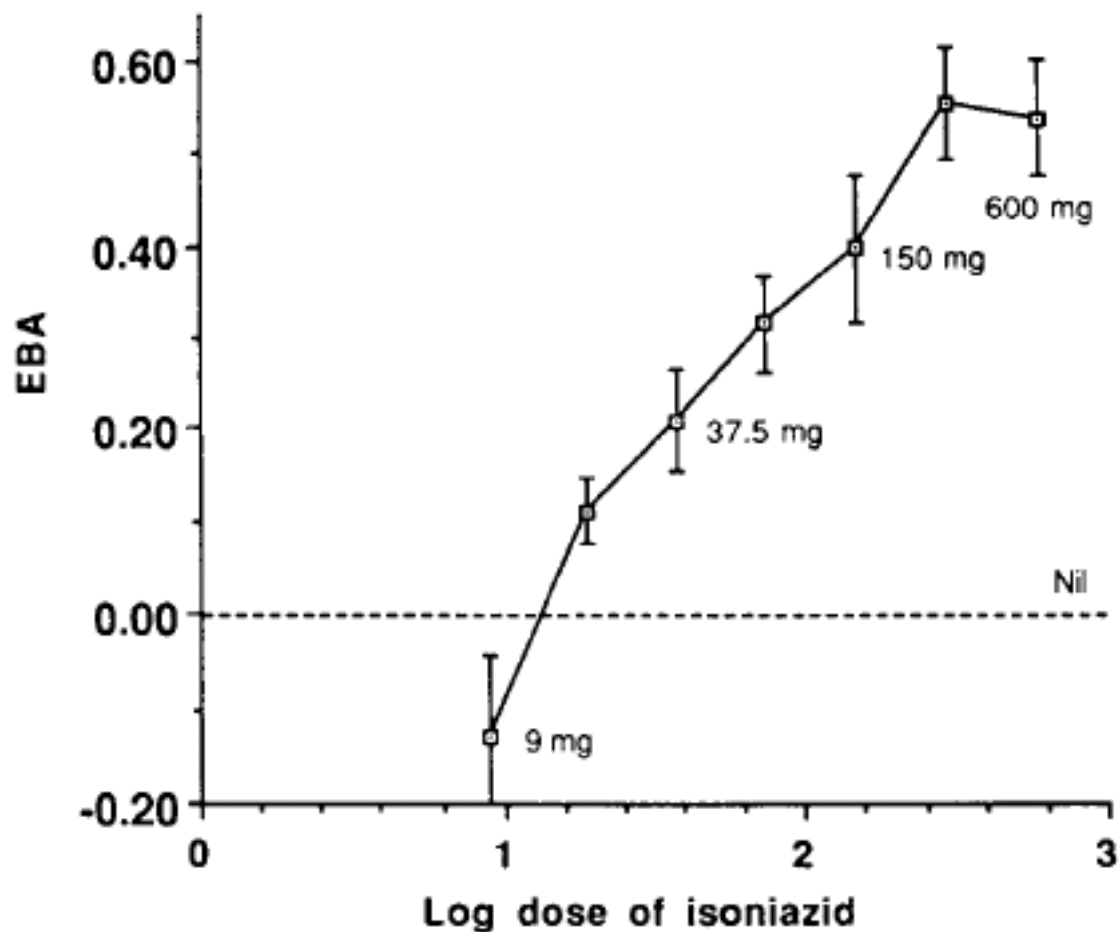
Activité bactéricide initiale des antituberculeux



SHRZM : streptomycine+isoniazide+rifampicine+pyrazinamide+éthambutol

Nil : aucun traitement

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

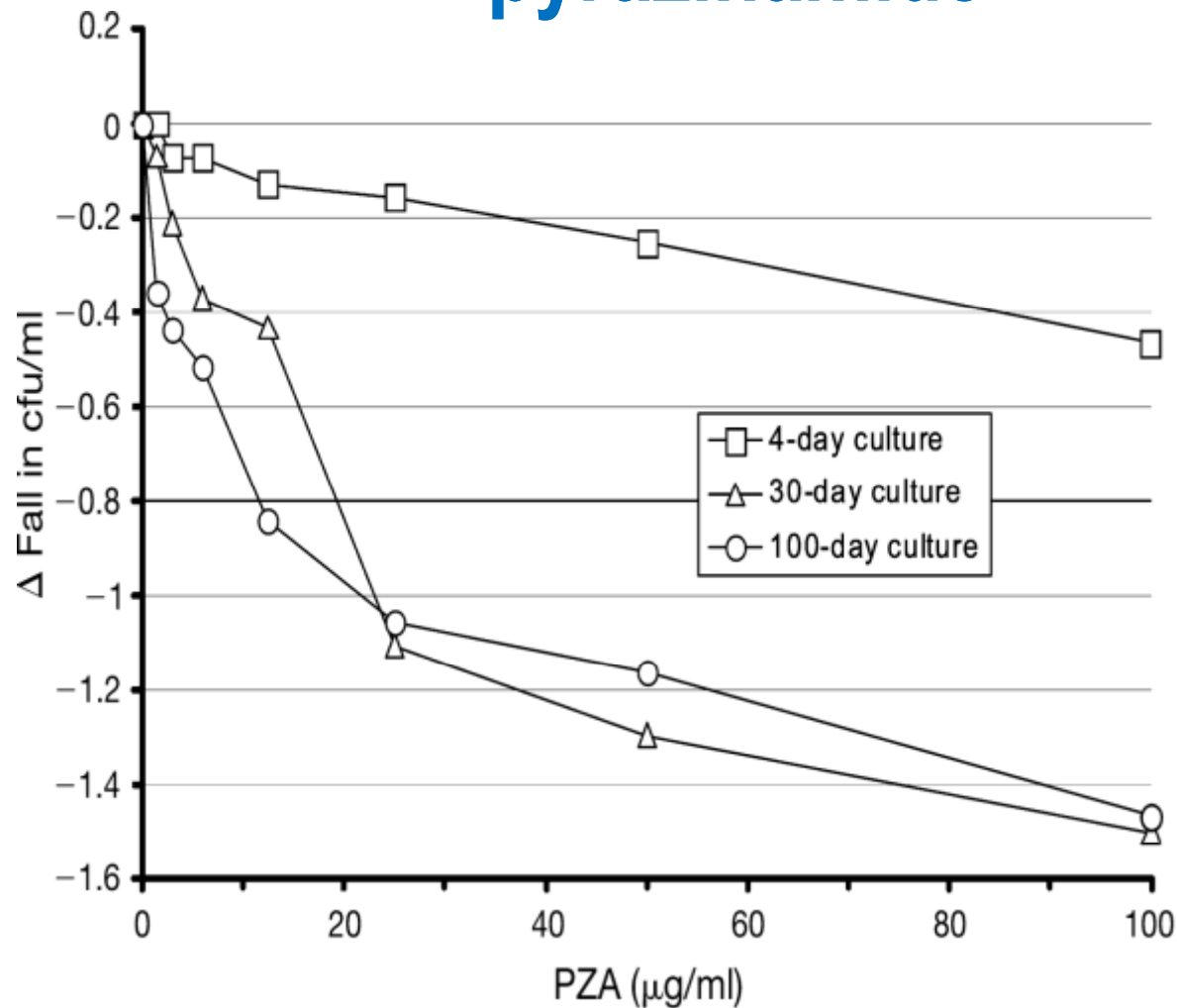


Concentrations sériques (mg/l)	Activité bactéricide initiale moyenne (log10)
0-0,5	-0.034
0,5-1	0.342
1-,1,5	0.455
1,5-2	0.390
2-3	0.609
3-6	0.633
≥6	0.526

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 sur les bacilles «dormants» : pyrazinamide



→ pyrazinamide actif sur bacilles à métabolisme ralenti

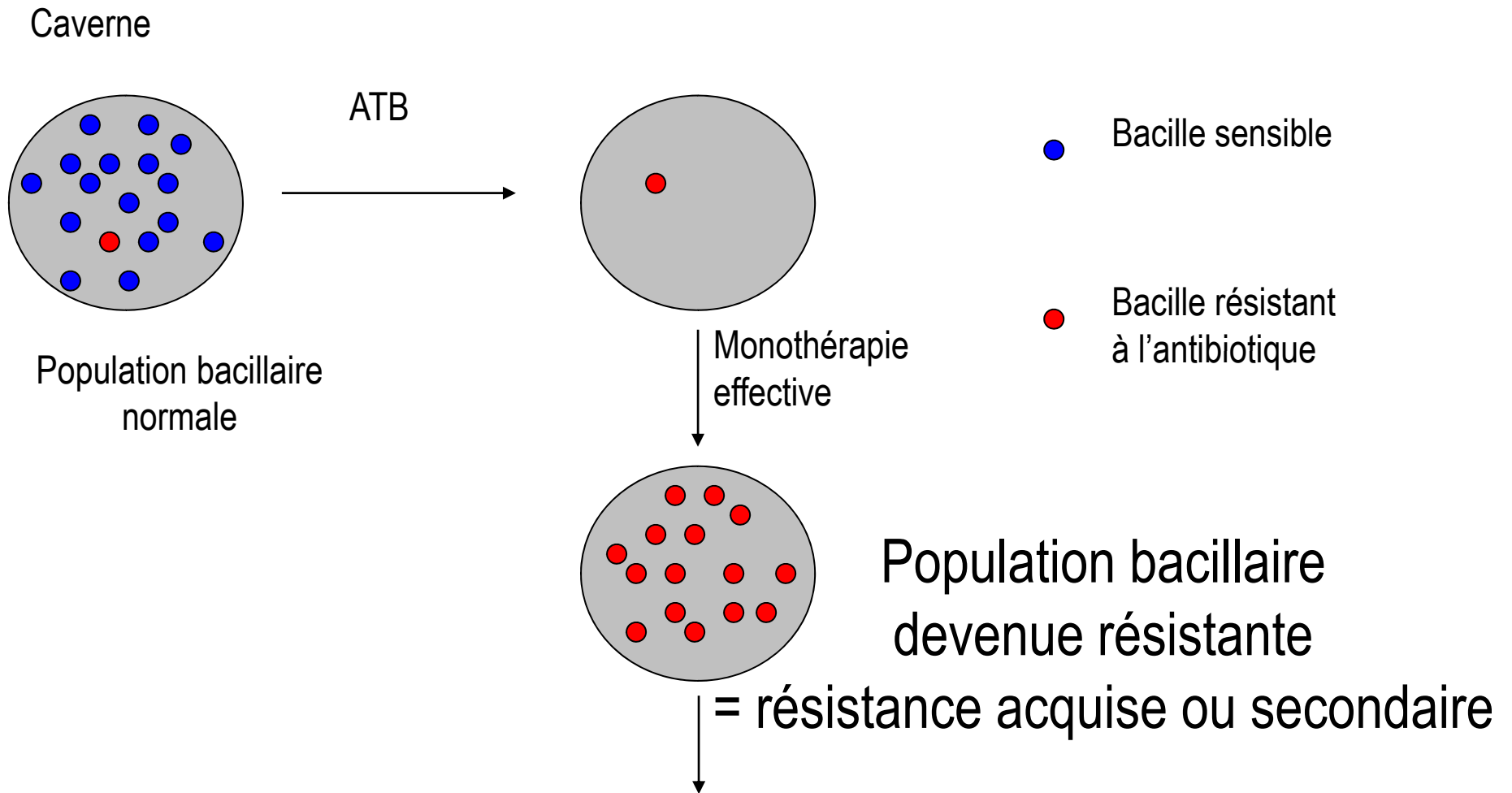
TRAITEMENT

**CHOIX D'UN REGIME
THERAPEUTIQUE**

2 caractéristiques du traitement

- Plusieurs antibiotiques
- Traitement long

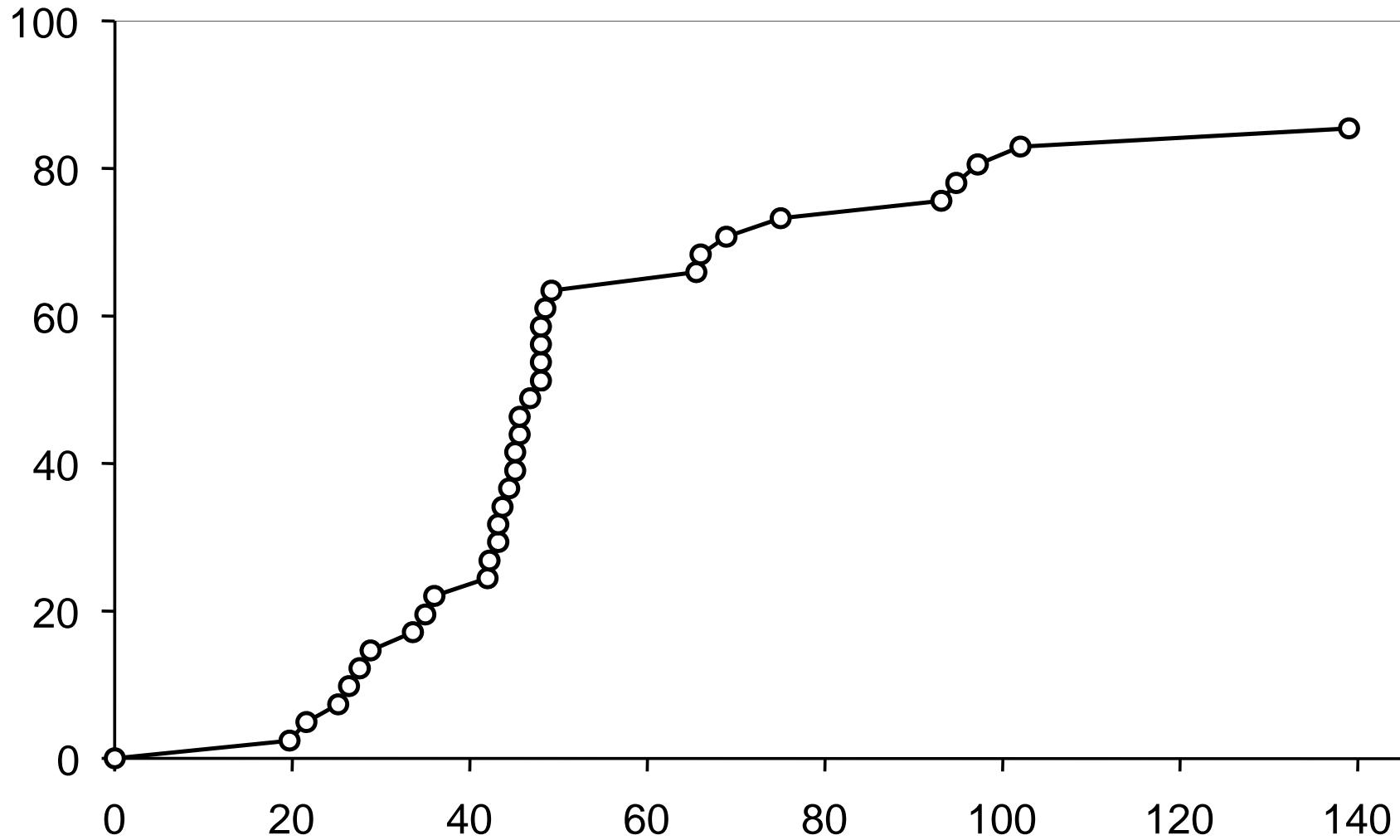
Bases microbiologiques : sélection de mutants résistants



Cas secondaires = résistance primaire

L'essai streptomycine 1948

Pourcentage cumulatifs de bacilles résistants



Jours après initiation traitement

Histoire du traitement antituberculeux

- 1948 : streptomycine
- 1949 : streptomycine + PAS :

prévention de la sélection de mutants résistants

Rechutes à bacilles résistants sous monothérapie

Année de publication*	Antibiotique (nombre de patients)	Pourcentage de rechutes à souches résistantes à (mois)					
		1	2	3	4	5	>6
1948	Streptomycine (41)	12	63	73	82	85	/
1960	Isoniazide (87)	10	/	36	/	/	52
1972	Rifampicine (85)	/	/	/	48	/	/
1985	Ofloxacine (19)	/	5	26	58	63	/

*Publications (ordre chronol.): BMRC; Fox; Tsukamura; Tsukamura

Une bithérapie peut-elle suffire ?

Isoniazide + rifampicine



?

Une bithérapie ne suffit pas

Isoniazide + rifampicine



Souche
résistante
isoniazide

4% en France
parmi patients
sans antécédents
de traitement

Monothérapie
rifampicine

⇒ **multirésistance !**

Une trithérapie

Isoniazide + rifampicine + éthambutol



Souche
résistante
isoniazide

bithérapie

⇒ pas de multirésistance

Une trithérapie...

Isoniazide + rifampicine + pyrazinamide



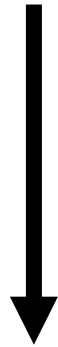
Souche
résistante
isoniazide



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+éthambutol 2 mois puis Isoniazide+rifampicine+éthambutol 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 la 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

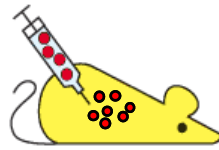
Impact de la durée du traitement

- Am Rev Respir Dis. 1986
 - Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council.
 - 330 patients

 - 2HRZS7/4HRZ } 6 mois : 2/158 (1%) rechute
 - 2HRZS7/4HR } 6 mois : 2/158 (1%) rechute

 - 2HRZS7/2HRZ } 4 mois : 15/156 (10%)
 - 2HRZS7/2HR } 4 mois : 15/156 (10%)
- ⇒ 6 mois de traitement minimum pour avoir un taux de rechutes acceptable.**

Le concept des bacilles dormants : le modèle de Cornell



Isoniazide + pyrazinamide



Souris guéries



Observation sans antibiotiques,
6 mois

1/3 RECHUTES

Où étaient les bacilles à l'origine des rechutes ?

Histoire du traitement antituberculeux

- 1948 : streptomycine
- 1950 : streptomycine + PAS > Streptomycine
- Années 60 : isoniazide +streptomycine + PAS 18 mois
- Années 70 : **rifampicine**+isoniazide+éthambutol 9 mois
- Années 80 : rifampicine+isoniazide+**pyrazinamide** 6 mois

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

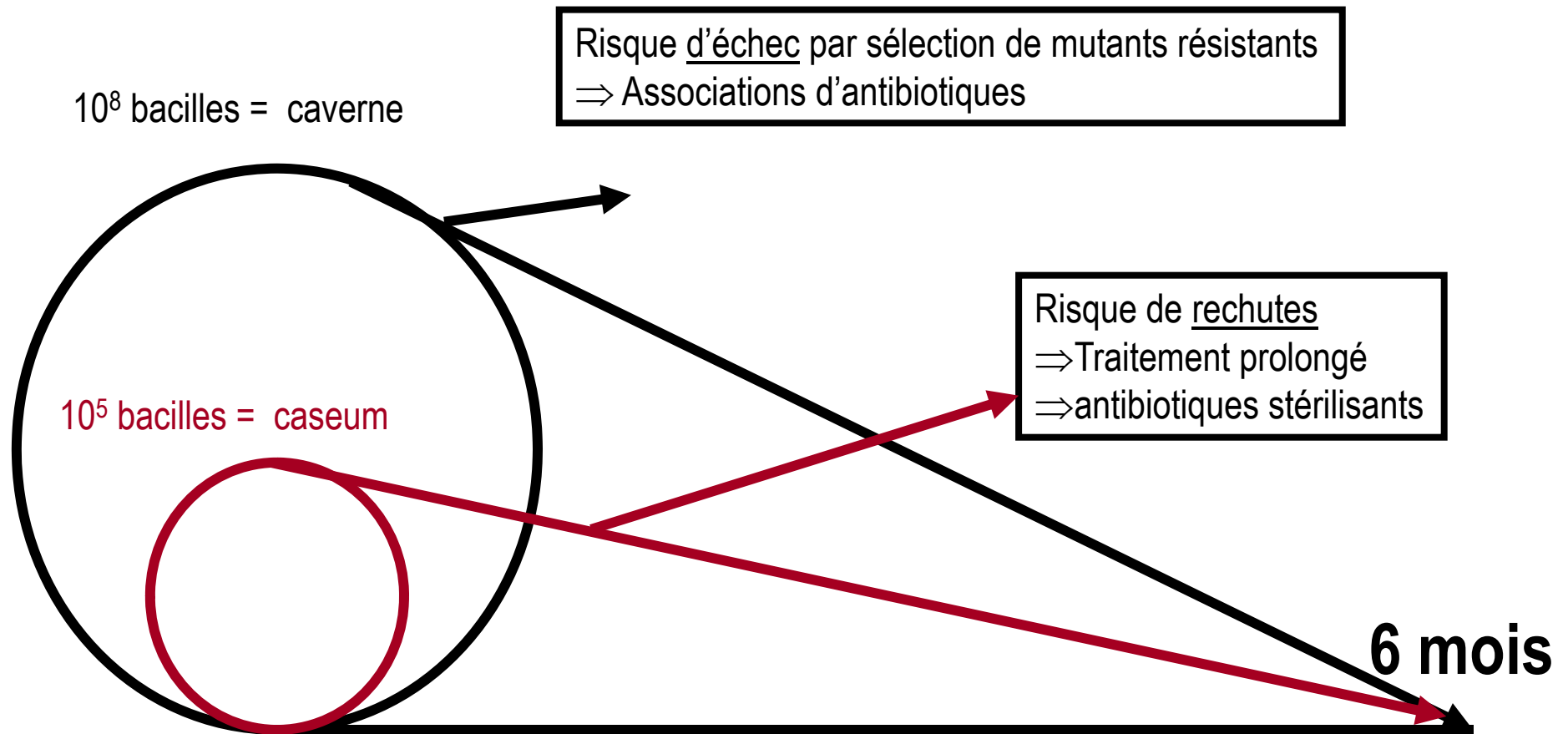
Impact de la durée de pyrazinamide

- Am Rev Respir Dis. 1991
 - Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council.
 - 1,386 patients

 - 6 mois d'isoniazide + rifampicine, 4 mois de streptomycine et 2, 4 ou 6 mois de pyrazinamide ou 6 mois HRZ.
 - 892 patients évaluables, souches sensibles

 - 30 mois de suivi, rechutes : pas de différence selon la durée de Z
- ⇒ 2 mois de pyrazinamide suffisent pour prévenir les rechutes (en association avec la rifampicine)**

Bases microbiologiques : sélection de mutants résistants



D'après Jacques Grosset

Le rôle des différents antituberculeux

Isoniazide : activité bactéricide initiale

Rifampicine : activité stérilisante et bactéricide, détermine la durée du traitement

Pyrazinamide : activité stérilisante, a permis de réduire de 9 à 6 mois la durée du traitement

Ethambutol : Activité bactéricide faible, «protège» la rifampicine en cas de résistance primaire à l'isoniazide

	caverne	caseum	Zones acides (macrophage, nécrose récente)
Isoniazide	+++	0	0
Rifampicine	++	+++	++
Ethambutol	+	0	0
Pyrazinamide	+/-	0	+++

Traitement

- Traitement standardisé de la tuberculose pulmonaire et la primo-infection clinique
- Isoniazide + rifampicine pendant 6 mois supplémenté pendant 2 mois par
 - pyrazinamide (pour pouvoir ne traiter que 6 mois)
 - éthambutol (pour éviter la sélection d'une souche multirésistante en cas de résistance préexistante à l'isoniazide)

Traitement

- Posologies (mg/kg) :
- isoniazide : 5
- rifampicine : 10
- éthambutol : 15
- pyrazinamide : 25
- Formulation combinées :
 - isoniazide + rifampicine + pyrazinamide = RIFATER®
 - isoniazide + rifampicine = RIFINAH®

Nouveaux antituberculeux

- Moxifloxacin
- Diarylquinolines

Fluoroquinolones

Fluoroquinolones

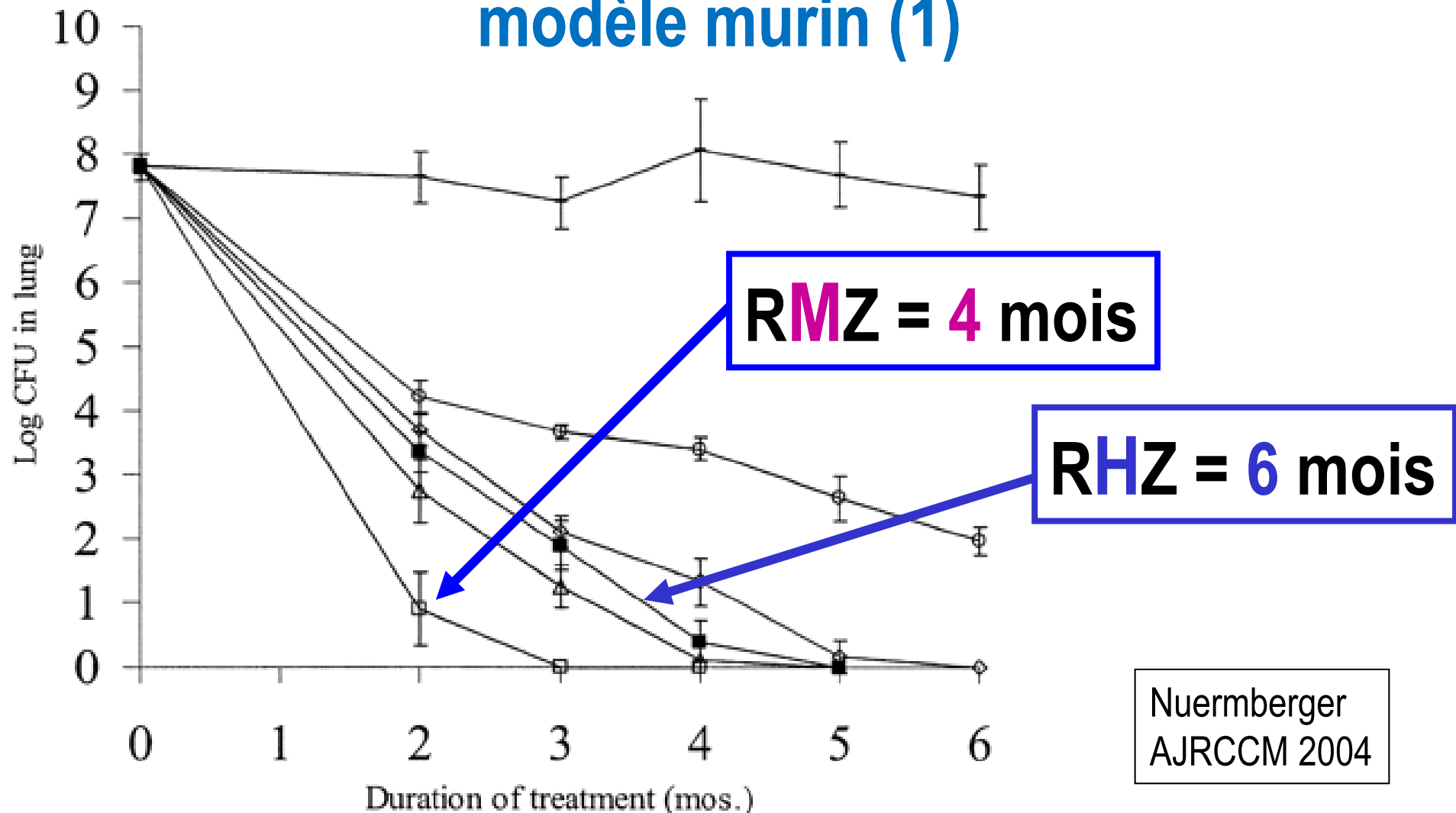
- Mécanisme d'action : inhibition de l'ADN gyrase
- Activité antituberculeuse connue depuis plus de 20 ans
- Tsukamura, ARRD 1985
 - 19 patients, tuberculose en échec de traitement
 - réduction des charges bacillaires des crachats
 - émergence de mutants résistants
 - Résultats décevants mais prouvent l'activité de l'antibiotique

Fluoroquinolones

FLUOROQUINOLONE	J0	Réduction du nombre d'UFC après 4 semaines (rate)
Ofloxacin 200 mg/kg	7,4	-0,9
Lévofoxacin 200 mg/kg	7,4	-2,4
Sparfoxacin 100 mg/kg	6,8	-4,3
Moxifloxacin 100 mg/kg	6,8	-4,8

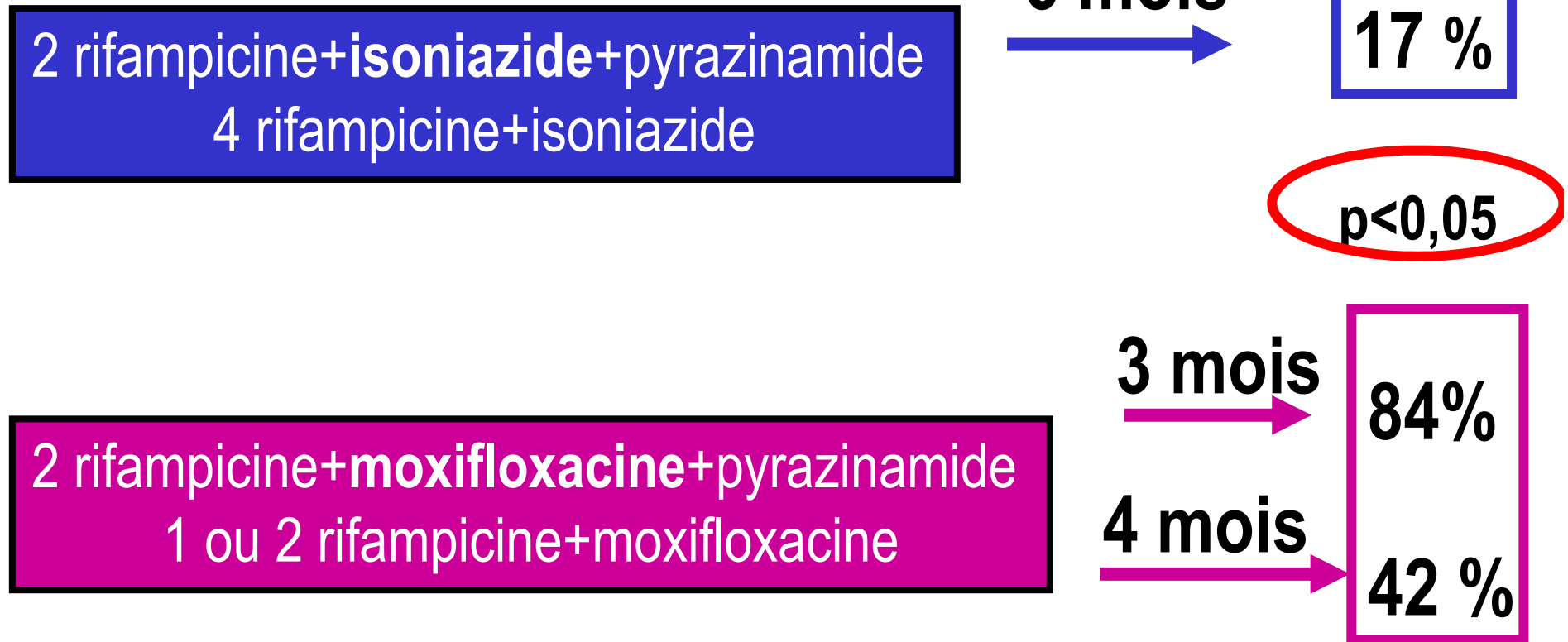
- Activité bactéricide initiale (EBA) équivalente à celle de la rifampicine mais inférieure à celle de l'isoniazide (Gillespie 2003)
- Activité stérilisante in vitro (Mitchison 2003) et in vivo (nuermeberger 2004, veziris 2005) mais inférieure à celle de la rifampicine

Moxifloxacin and tuberculosis in sensitive bacilli : murine model (1)



La moxifloxacin à la place de l'isoniazide
permettrait un raccourcissement de la durée du traitement

Moxifloxacin et TB à bacilles sensibles : modèle murin (2)

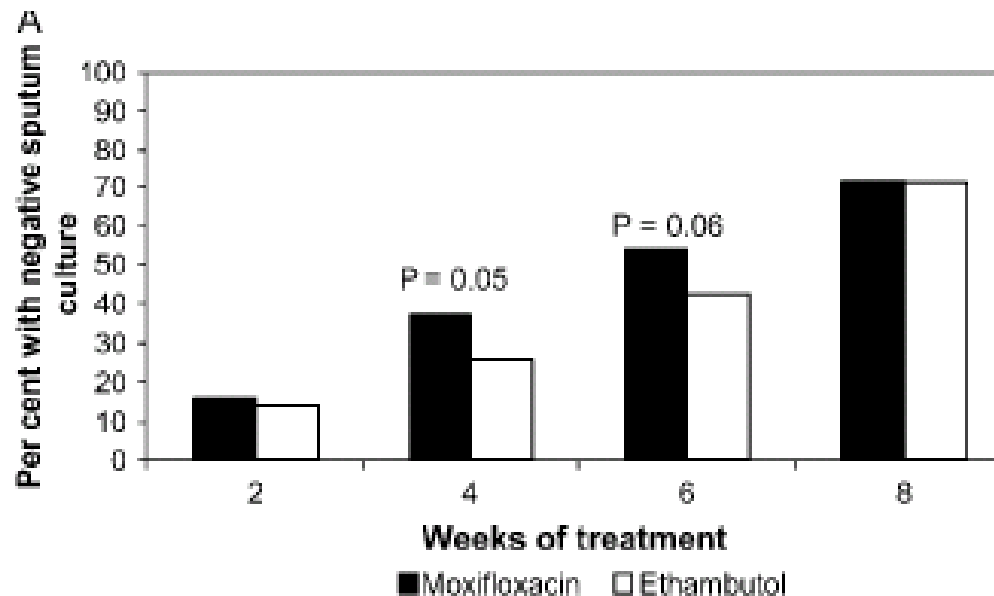


**En 4 mois le régime à base de moxifloxacin est moins efficace
que le traitement standard de 6 mois !**

Moxifloxacin : chez l'homme (1)

- **Burman, AJRCCM 2006**

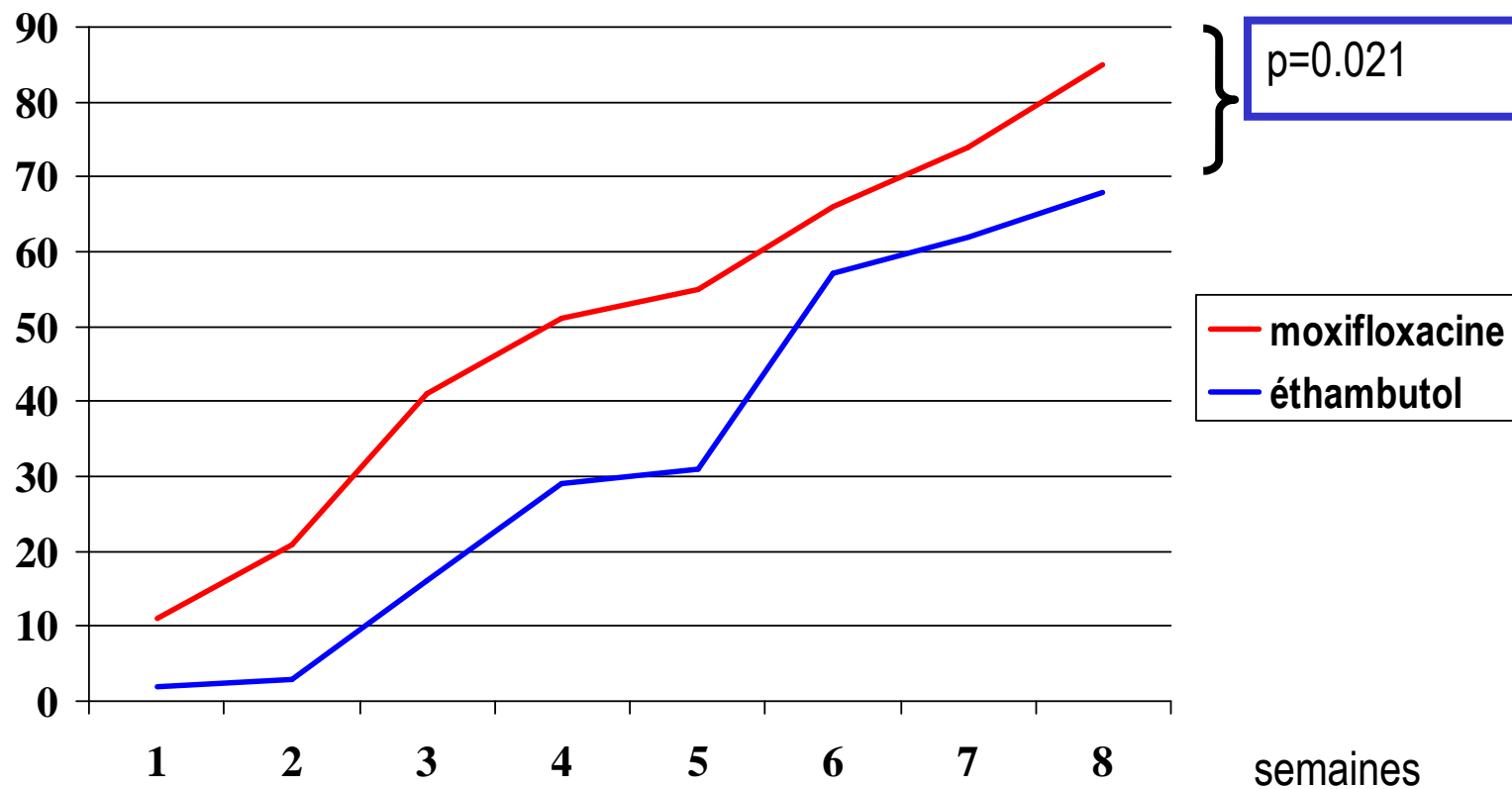
- Isoniazide+rifampicine+pyrazinamide+**éthambutol ou moxifloxacin**
- 336 patients, 277 (82%) évaluable
- 206 (74%) excavés, 60 (22%) VIH+
- Plus de nausées (22 vs 9%) avec la moxifloxacin
- Autant de perdus de vue.



Moxifloxacine : chez l'homme (2)

- Chaisson ICAAC 2007
- Isoniazide+rifampicine+pyrazinamide+éthambutol ou moxifloxacine
- 170 patients, 146 évaluables

% cultures négatives des expectorations



Moxifloxacine : chez l'homme (3)

- **Dorman, ICAAC 2007**
 - Rifampicine+pyrazinamide+éthambutol+isoniazide ou moxifloxacine
 - 433 patients, 344 (79%) évaluable
 - 252 (73%) excavés
 - 36 (11%) VIH+
 - **60% (103/171)** de négativation des cultures à 2 mois avec **moxifloxacine**
 - **55% (93/173)** de négativation des cultures à 2 mois avec **isoniazide**

p=0,37

→**Résultats décevants**

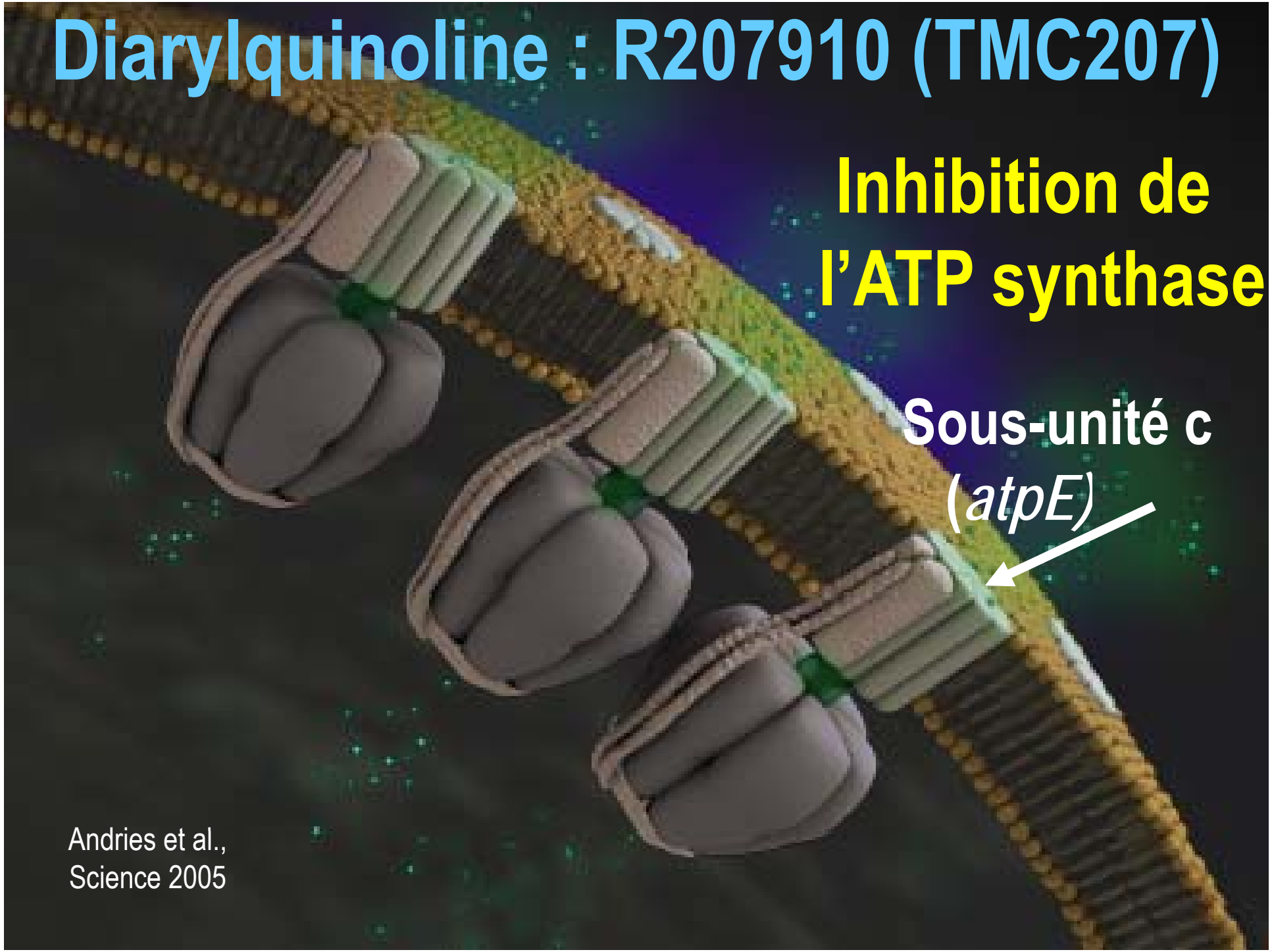
Moxifloxacin : en conclusion

- Molécule de référence pour la tuberculose multirésistante
- Etudes murines permettent d'envisager un raccourcissement de la durée du traitement de la tuberculose à bacilles sensibles
- Premières études chez l'homme contradictoires mais évaluation toujours en cours pour la tuberculose à bacilles sensibles

Diarylquinoline : R207910 (TMC207)

Inhibition de
l'ATP synthase

Sous-unité c
(*atpE*)

A 3D molecular model of ATP synthase embedded in a lipid bilayer. The enzyme is shown in a light brown color. The lipid bilayer is depicted with a yellow and green mesh. A di-arylquinoline inhibitor, R207910 (TMC207), is shown in a dark grey color, bound to the c-ring of the ATP synthase. A white arrow points from the text 'Sous-unité c (atpE)' to the c-ring.

Andries et al.,
Science 2005

Conclusion

- Traitement international standardisé de la tuberculose à bacilles sensibles à bien connaître le traitement pour
...ne pas avoir à connaître le traitement des formes résistantes

Traitement des 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

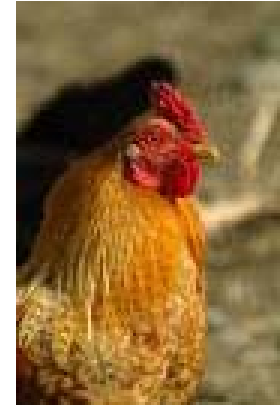
Généralités

Classification de Runyon

- Groupe I photochromogène
 - *M.kansasii, marinum*
- Groupe II scotochromogène
 - *M.gordonae, szulgai, scrofulaceum, flavescens*
- Groupe III non chromogène
 - *M. avium complex, xenopi, ulcerans, haemophilum*
- Groupe IV croissance rapide
 - *M.fortuitum, chelonae, abscessus, smegmatis, peregrinum*

Réservoir environnemental

- *M. avium* complex
 - Saprophyte répandu
 - Commensal de certains animaux : oiseaux
- *M. xenopi*
 - Saprophyte (eau canalisations)
 - Un peu chez les animaux (*Xenopus laevis*)
- *M. abscessus*
 - Eaux



Pas de transmission interhumaine

Principales mycobactéries atypiques responsables d'infections

- Très nombreuses espèces décrites (>100)
- > 20 espèces communément isolées au laboratoire
- dont une dizaine responsables d'infections :
 - **pulmonaires** : xenopi, kansasii, avium complex, abscessus
 - **ganglionnaires** : avium complex, scrofulaceum
 - **cutanées** : marinum, mycobactéries à croissance rapide (chelonae, fortuitum), ulcerans
 - **généralisées** : avium complex, kansasii

Mycobactérie ≠ Mycobactériose (1)

- **Tsukamura Chest 1991**
- 299 patients, étude de l'association entre isolation de MAC et nouvelle cavité
- 114 : 1 seul isolat → 2 avaient une nouvelle cavité.
- 185 : au moins 2 isolats → 181 (98 percent) avaient une nouvelle cavité
- 2 expectorations ou plus positives à MAC évocatrices d'infection

**Nécessité de plusieurs prélèvements positifs
pour retenir le diagnostic**

Mycobactérie ≠ Mycobactériose (2)

- Jiva, 1997:
 - Sur 3 ans: 53 patients ont des isolements de *M. xenopi*
 - 5 infectés
 - 48 colonisés
- Sniadack, 1993 : pseudo-épidémies dues à eau de lavage des endoscopes
- Donnabella, 2000 : augmentation incidence *M. xenopi* due à changement milieu de culture (MGIT)

Plusieurs causes peuvent être à l'origine de faux positifs

Diagnostic des infections à mycobactéries atypiques

- Facile si isolement de la mycobactérie d'une cavité fermée → mycobactérie isolée = bactérie responsable de l'infection
- Difficile si la mycobactérie est isolée de cavité ouverte (ex: sécrétions respiratoires) → mycobactérie isolée responsable ou contaminant?

Critères diagnostiques des infections pulmonaires à mycobactéries atypiques (ATS, 2007)

**Symptômes pulmonaires, nodules ou cavités à la RX ou TDM avec bronchectasies multifocales +nodules
ET**

Exclusion d'un autre diagnostic

+

Culture positive d'au moins 2 expectorations

ou

Culture positive d'un prélèvement endoscopique

ou

Biopsie bronchique ou transbronchique évocatrice (granulome, BAAR) et culture positive

+

Un avis expert doit être obtenu lorsque la mycobactérie est habituellement un contaminant environnemental

Les patients suspects ne remplissant pas les critères doivent être suivis jusqu'à affirmation ou exclusion du diagnostic

**Poser un diagnostic d'infection à mycobactérie atypique n'implique pas obligatoirement
une mise au traitement,
qui est une décision basée sur un rapport bénéfice-risque**

Mycobactérioses respiratoires

Epidémiologie en France des mycobactérioses respiratoires (1)

- Dailloux, 2006
- Réseau AZAY
- Recueil de toutes les mycobactérioses respiratoires 2001-2003
- Critères ATS

Epidémiologie en France des mycobactérioses respiratoires (2)

	<i>M. avium</i> complex	<i>M. xenopi</i>	<i>M. kansasii</i>	Croissance rapide	p
N	125	66	34	16	
Age	70	60	54	62	<0,0001
Sex ratio H/F	0,7	3,5	3,9	0,5	0,001
Maladie prédisposante	89%	73%	56%	75%	0,0002

Sex ratio différent selon l'espèce

Plus jeune et moins de terrain prédisposant pour *M. kansasii*

Epidémiologie en France des mycobactérioses respiratoires (3)

	N cas TB	N cas mycobactérioses	TB Incidence / 10 ⁵	Mycobactériose Incidence / 10 ⁵
2001	1225	84	10,8	0,74
2002	1319	91	10,5	0,73
2003	1244	87	10,2	0,72

1 mycobactériose pour 10 TB, incidence stable sur 3 ans

Epidémiologie en France des mycobactérioses respiratoires (4)

	MAC	Croissance lente			Croissance rapide*	
		<i>M. xenopi</i>	<i>M. kansasii</i>	Autres	mucoviscidose	Non muco
2001	42	25	6	2	5	4
2002	44	17	16	4	4	6
2003	39	24	12	3	7	2
Total	125 (48%)	66 (25%)	34 (13%)	9 (3%)	16 (6%)	12 (5%)

* 25/28 : *M. abscessus*

90% dues à des mycobactéries à croissance lente

Epidémiologie en France des mycobactérioses respiratoires (5)

	Paris	Hors Paris	p
<i>M. avium</i> complex	32	55	<0,01
<i>M. xenopi</i>	41	18	<0,001
<i>M. kansasii</i>	17	11	>0,05
<i>M. abscessus</i>	7	10	>0,05
Autres	3	6	>0,05

Hétérogénéité géographique

Mucoviscidose

Mucoviscidose

- Sermet-Gaudelus 2003
 - Sur 4 ans, 298 enfants suivis dans 1 seul centre
 - 15 avec au moins 1 prélèvement à *M. abscessus*
 - dont 10 avec > 3
 - dont 6 BAAR+
 - » dont 4 considérés malades
 - 6 avec au moins 1 prélèvement à *M. avium* complex
 - dont 6 avec > 3
- Pierre-Audigier, 2005
 - Prévalence mycobactéries atypiques augmente après 15 ans (15 vs 5%)
 - 50% répondent aux critères ATS : seuls *abscessus*, *avium* complex et *kansasii* sur les 9 mycobactéries isolées
- Olivier, 2003
 - Aux USA proportion inversée entre *M. avium* complex et *M. abscessus*

Adénite cervicale

Adénite cervicale de l'enfant

- Haverkamp, 2003
- 2001-2003 : surveillance au Pays-Bas de toutes les mycobactérioses des enfants (0-18 ans)
- 61 cas
- 80% 0 à 4 ans
- 87% adénopathie cervicale
- Parmi ceux ayant une culture positive : 2/3 *M. avium*
- Incidence estimée : 0,8 / 10⁵ enfants et 2,3 / 10⁵ enfants < 4 ans

Mycobactériose enfant = adénite cervicale et < 4 ans

Mycobactérioses cutanées

Mycobacterium marinum

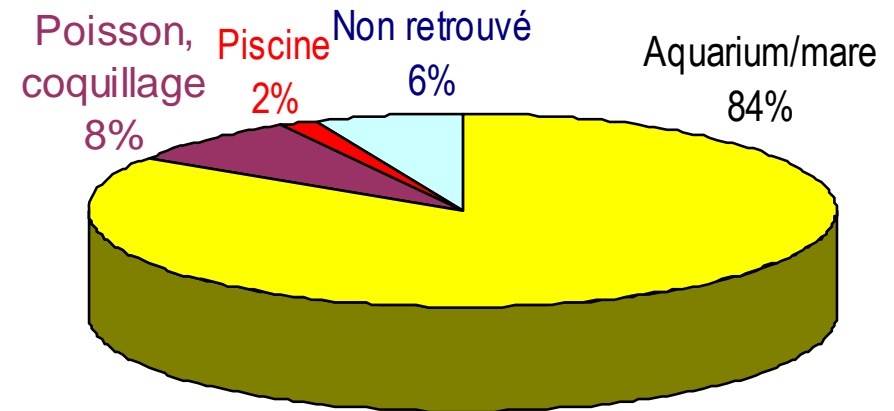
- réservoir naturel= eaux douces et marines
- pathogène pour les poissons et contamination des aquariums («tuberculose du poisson»)
- infections cutanées bénignes de la main et des membres supérieurs (nodules, nodules ulcérés, forme pseudo verruqueuse, sporotrichoïde...)
- rares cas d'infections ostéo-articulaires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

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



Ulcère de Buruli

- Infection à *M. ulcerans*
- Seule mycobactérie sécrétant une toxine



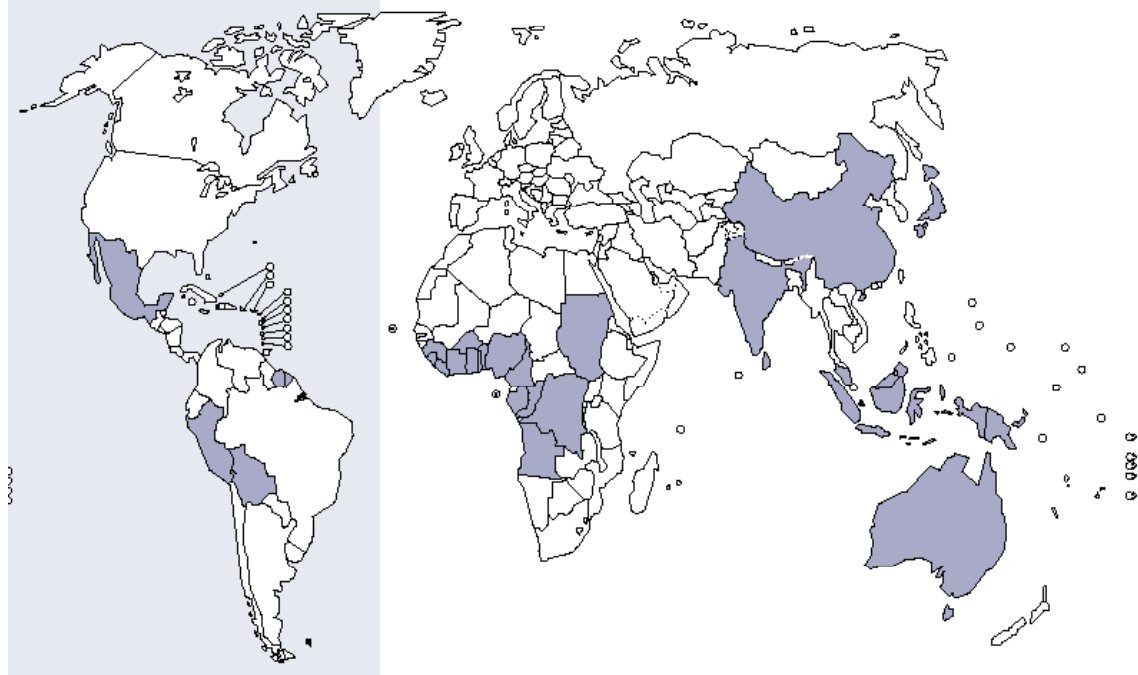
Infection à *M. ulcerans* - Epidémiologie

- Foyer endémique circonscrit géographiquement en association avec écosystème aquatique
- ↗ dans l'ensemble de pays d'Afrique (11-74%) ➔ 3ème mycobactériose après la tuberculose et la lèpre
- Côte d'Ivoire : barrage, lac artificiel
(région de Boaké : prévalence 200/100 000 hab)
- Nigéria : lac artificiel
- Libéria : canaux d'irrigation pour riziculture
- Australie : arrosage terrain golf avec eaux usées

Infection à *M. ulcerans* - Epidémiologie

http://www.who.int/gtb-buruli/publications/PDF/Buruli_ulcer_monograph.PDF

Figure 2. Map of the world showing the geographical distribution of Buruli ulcer



Région tropicale, subtropicale à climat chaud humide

- Afrique de l'Ouest : Bénin, Côte d'Ivoire, Ghana, Libéria, Nigéria, Togo, Guinée, Sierra Leone
- Afrique : Angola, Cameroun, Congo, Gabon, Soudan, Ouganda, Congo
- Amérique du Sud : Guyane Française, Bolivie, Mexique, Pérou, Surinam
- Asie : Inde, Indonésie, Malaisie, Sri Lanka
- Australie, Papouasie Nouvelle Guinée

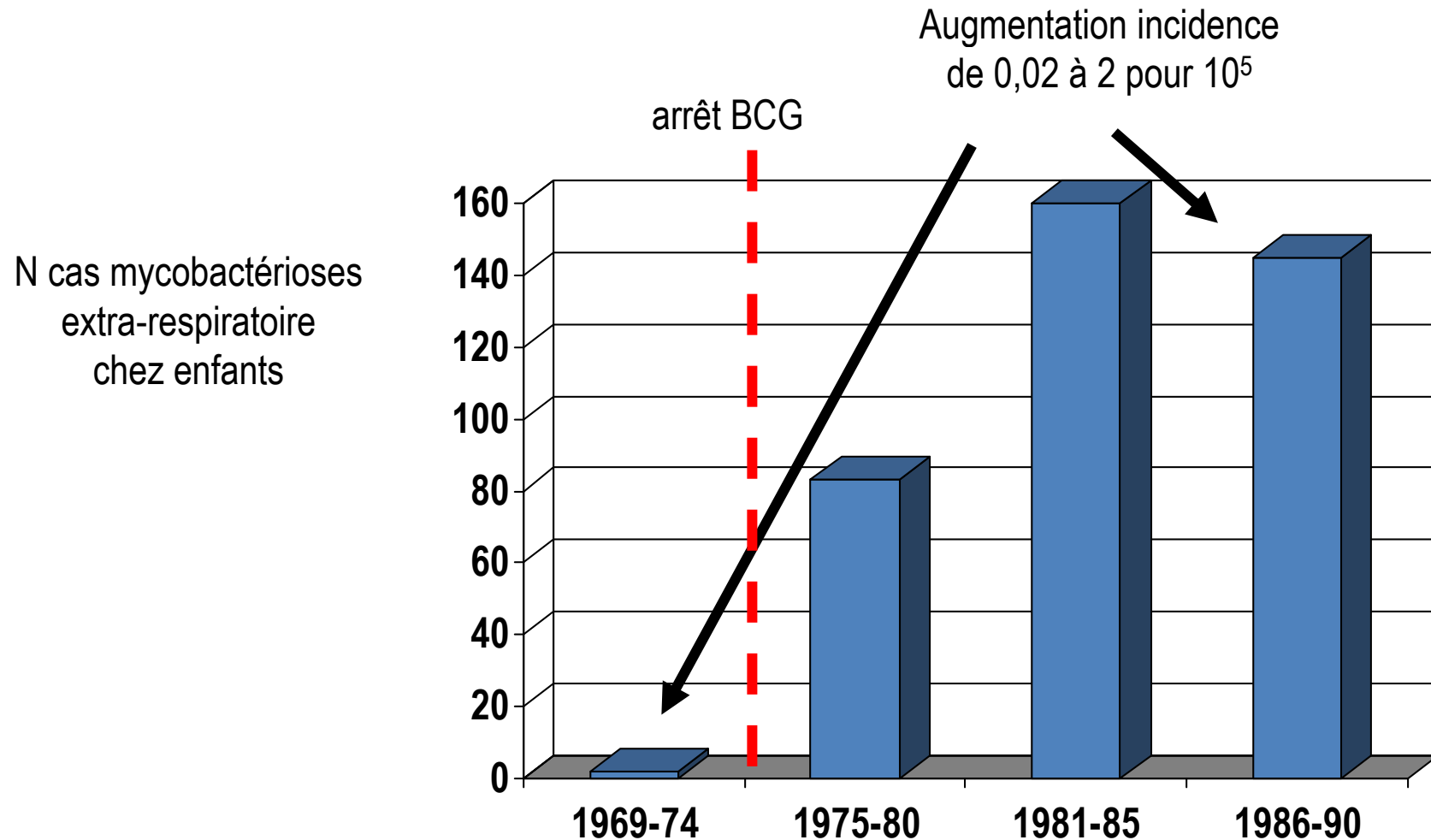
Abcès et infections localisées à mycobactéries à croissance rapide

- pathologie d'inoculation
- iatrogène : mésothérapie, injections intra-articulaire de corticoïdes, liposuccion, liftings, kératite, ...
- nosocomiale : dialyse, KT centraux, pace makers, sternotomie, matériel prothétique, ..
- *M. chelonae* et *M. fortuitum* surtout

Impact arrêt du BCG ?

Impact arrêt du BCG

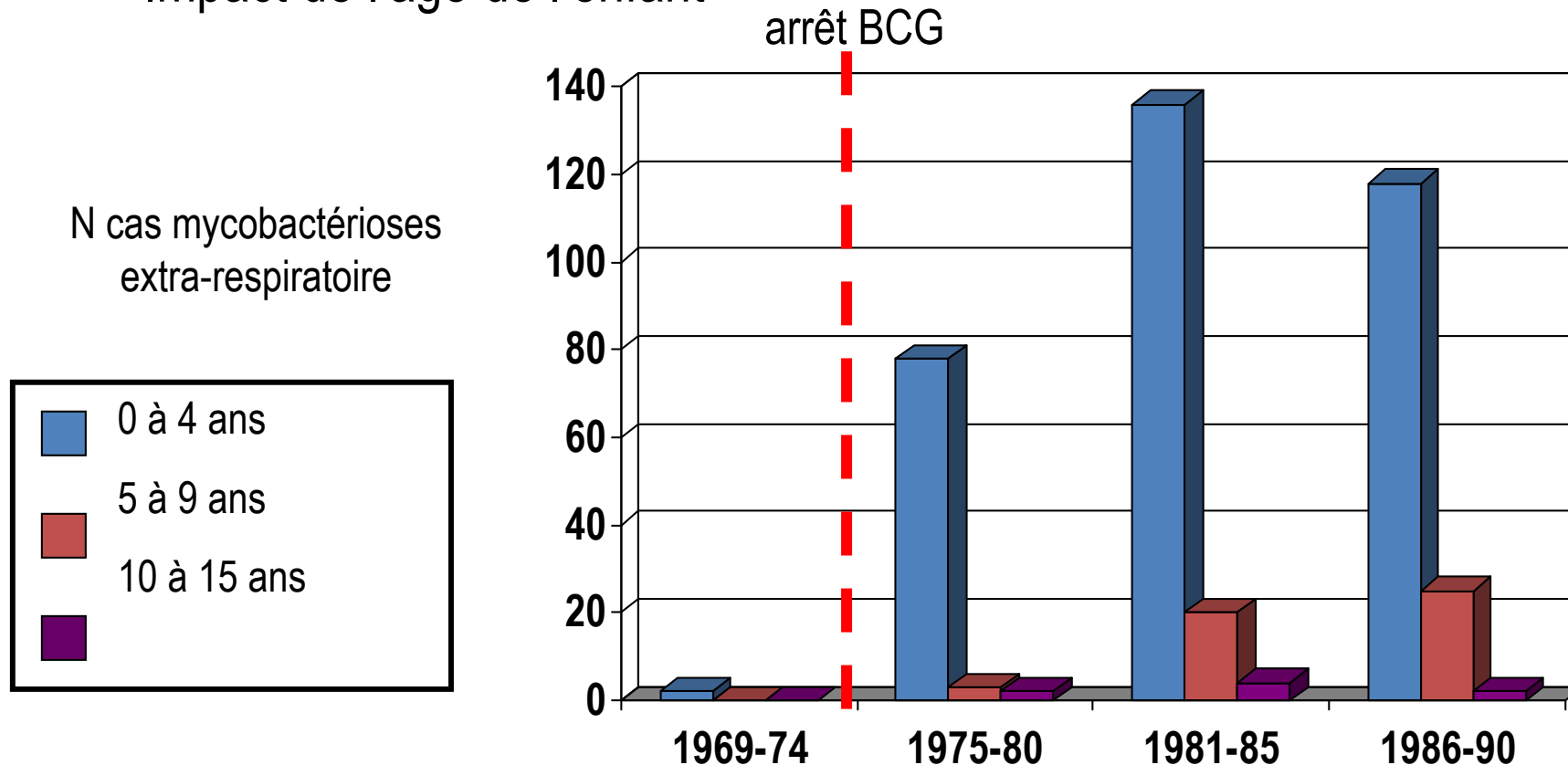
- Romanus, 1995
 - Suède interruption BCG obligatoire en 1975



Arrêt BCG \Rightarrow Incidence mycobactériose enfant x 100

Impact arrêt du BCG

- Romanus, 1995
 - Impact de l'âge de l'enfant



Arrêt BCG \Rightarrow impact principalement sur les 0 à 4 ans

Traitement de MAC
(*M. avium* complex
= *M. avium* + *M. intracellulare*)

in vitro
modèle murin
immunodéprimé
immunocompétent

MAC : sensibilité naturelle aux antibiotiques

- **CMI inférieures aux concentrations sériques**
 - clarithromycine (1 mg/l)
 - azithromycine (2 mg/l)
- CMI juste inférieures aux concentrations sériques
 - amikacine (16 mg/l)
 - moxifloxacine (2 mg/l)
- CMI un peu supérieures aux concentrations sériques
 - rifampicine (16mg/l), rifabutine (2mg/l)
 - éthambutol (16 mg/l)
 - sparfloxacine (2 mg/l)
- CMI très supérieures aux concentrations sériques
 - isoniazide, pyrazinamide, minocycline
 - ofloxacine, ciprofloxacine
 - linézolide

Modèle murin

- Bactéricide : clarithromycine, amikacine, éthambutol
- Augmentation de la bactéricidie de la clarithromycine par l'amikacine
- Pas d'augmentation de la bactéricidie par ajout éthambutol, rifabutine, rifampicine ou sparfloxacine à la clarithromycine

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 ethambutol+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

MAC chez l'immunocompétent

- **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

Facteurs influençant la réponse au traitement

- Tanaka AJRCCM 1999, Fujikane, IJTLD 2005, Lam AJRCCM 2006 :
 - 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

Résistance à la clarithromycine

- 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**

Griffith, AJRCCM 2006

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

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

- **Au total**
- Importance de la clarithromycine
- Clarithromycine+éthambutol+rifampicine+/-aminoside en début de traitement, en particulier pour les formes cavitaires ou disséminées
- Durée : 1 an après négativation des expectorations

Rechute ou ré-infection ?

- 80% de succès = ...20% d'échecs !
 - Wallace JID 2002
 - Etude par champ pulsé des isolats après ≥ 4 mois de traitement
 - ≥ 2 cultures positives à MAC après la fin du traitement : 23 cas
 - 17/20 (85%) correspondent à des nouveaux génotypes (=réinfection)
 - 20/23 surviennent chez formes bronchectasiques
 - ≥ 2 cultures positives à MAC après la fin prématurée du traitement : 7 cas
 - 6/7 (86%) correspondent aux génotypes initiaux (=rechutes)
- Réinfections chez les bronchectasiques

Conclusion *MAC*

- Réunir critères cliniques+radiologiques+bactériologiques
- Poser un diagnostic n'implique pas un traitement
- Pour les formes bronchectasiques, une surveillance peut être proposée initialement
- La clarithromycine est la clef du traitement
- Traitement au moins 1 an après négativation des cultures
- Le traitement reste inférieur à celui de la tuberculose
- Fréquence des rechutes dans les formes bronchectasiques

Mycobacterium xenopi

Traitement

- Antibiogramme
 - ATB aux CMI inférieurs aux concentrations sériques : clarithromycine, fluoroquinolones, aminosides, rifamycines
- Modèle murin (Lounis, 2001):
 - intérêt de la clarithromycine (supérieure à RMP + INH + EMB)

Traitement

- 1 essai randomisé comparant 2 ans de RE ou RHE (BTS, 2000):
 - Pas de différence
 - 42 patients :
 - 8 sorties de protocole
 - 24 DC, 5 échecs et rechutes
 - 7 succès
 - ⇒ « Better regimens are required »

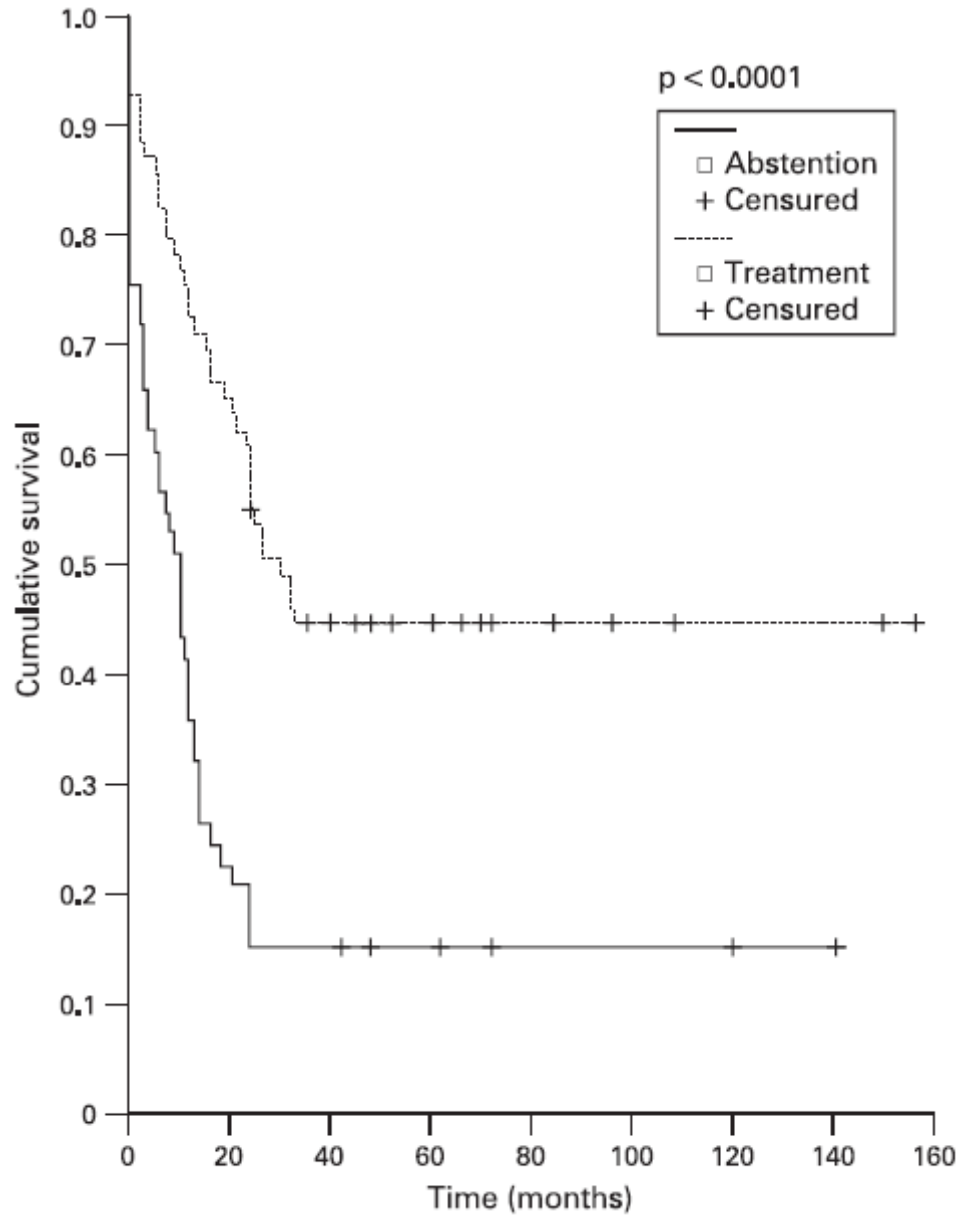
- 10 patients : 8 traités (combinaison clari+quinol+rifam+/- éthamb) pour 11,4 mois (Dixmier,RMR 2007)
 - 4 DC de maladie sous-jacente, 1 perdu de vue
 - 2 guérisons avec ATB seuls, 3 avec ATB et chirurgie

- Andrejak, thorax 2009
 - Seule une association à base de rifamycine est positivement corrélée à un bon pronostic

Evolution

- Mortalité importante:
 - Sur 7 études regroupant 219 patients il y a 61 décès (28%)
 - Dans 3 études la cause du décès est précisée:
 - *M. xenopi* est incriminé dans 10/52 décès (19%)

Faut-il traiter ?



OUI !

Conclusion *M.xenopi*

- Importance des critères diagnostiques pour distinguer les infections authentiques
- Traitement reste à standardiser
 - Essai Camomy (Claire Andrejak, Amiens)
- Pronostic très défavorable plutôt dû au terrain

Mycobacterium kansasii

Mycobacterium kansasii

- Présentation clinique proche tuberculose
 - Traitement comme *M. tuberculosis* sauf...
 - Résistance au pyrazinamide
 - Résistance bas niveau à l'isoniazide
- ⇒ATS recommande
isoniazide + rifampicine + ethambutol 18 mois

Mycobacterium kansasii

- **Intérêt isoniazide ?** (BTS, Thorax, 1994)
- Etude prospective rmp+emb 9 mois
- 113 patients
- 1 toujours C+ à 8 mois mais inobservant.
- 15 repositivation culture après fin traitement
- Guérison stabilisé sur 3 ans chez 80% des malades

Mycobacterium kansasii

- **12 ou 18 mois de traitement ?** (Sauret J, Tuber Lung Dis. 1995)
- 28 patients HIV-, atteinte pulmonaire, 1985-91
- 14 traités avec rifampicine-isoniazide-éthambutol 12 mois (éthambutol 6 mois)
- 14 traités 18 mois.
- Suivi 12-30 mois.
- 100% guérison
- 1 rechute dans le groupe 12 mois

Mycobacterium kansasii

- **Place de la clarithromycine ?** (Shitrit, Chest 2006)
- 56 patients
- Clarithromycine+rifampicine+ethambutol, 1 an après négativation des cultures
- Négativation culture en 9 mois
- 100% guérison

Mycobacterium kansasii

- Conclusion
 - Pronostic globalement meilleur que xenopi ou avium complex
 - Recommandation officielle isoniazide + rifampicine + ethambutol mais clarithromycine de plus en plus utilisé.

Mycobacterium abscessus

Sensibilité aux antibiotiques des souches de *M.abscessus*

- **100%** des souches sauvages **sensibles** à:
 - amikacine (98%)
 - cefoxitine (95%)
 - clarithromycine ?? gène *erm* (Nash, AAC 2009, Bastian AAC 2011)
- **sensibilité variable** à:
 - imipénème (60%)
- nouveaux antibiotiques : linézolide (50%), gatifloxacine (10%)
et tigécycline (100%)

Brown-Elliott, Clin. Microbiol. Rev, 2002

Recommandations pour la chimiothérapie des infections à *M.abscessus*

- clarithromycine pour les infections localisées
- clarithromycine + amikacine +cefoxitine ou imipénème pour les infections graves
- Durée : au moins 6 mois (croissance rapide...)
- linézolide??
- tigécycline ??
- ATS 2007

Mycobacterium marinum

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?

Antibiotiques actifs in vitro sur *M.marinum*

	CMI modale	CMI 90	Pic sérique
imipénème	2	8	30-60
rifampicine	0.25	0.50	7-15
clarithromycine	2	4	2-4
minocycline	2	4	2-4
ethambutol	2	4	2-4
ciprofloxacine	4	8	4
sulfamethoxazole	8	128	40-60
amikacine	4	4	20-40

Aubry, AAC, 2000

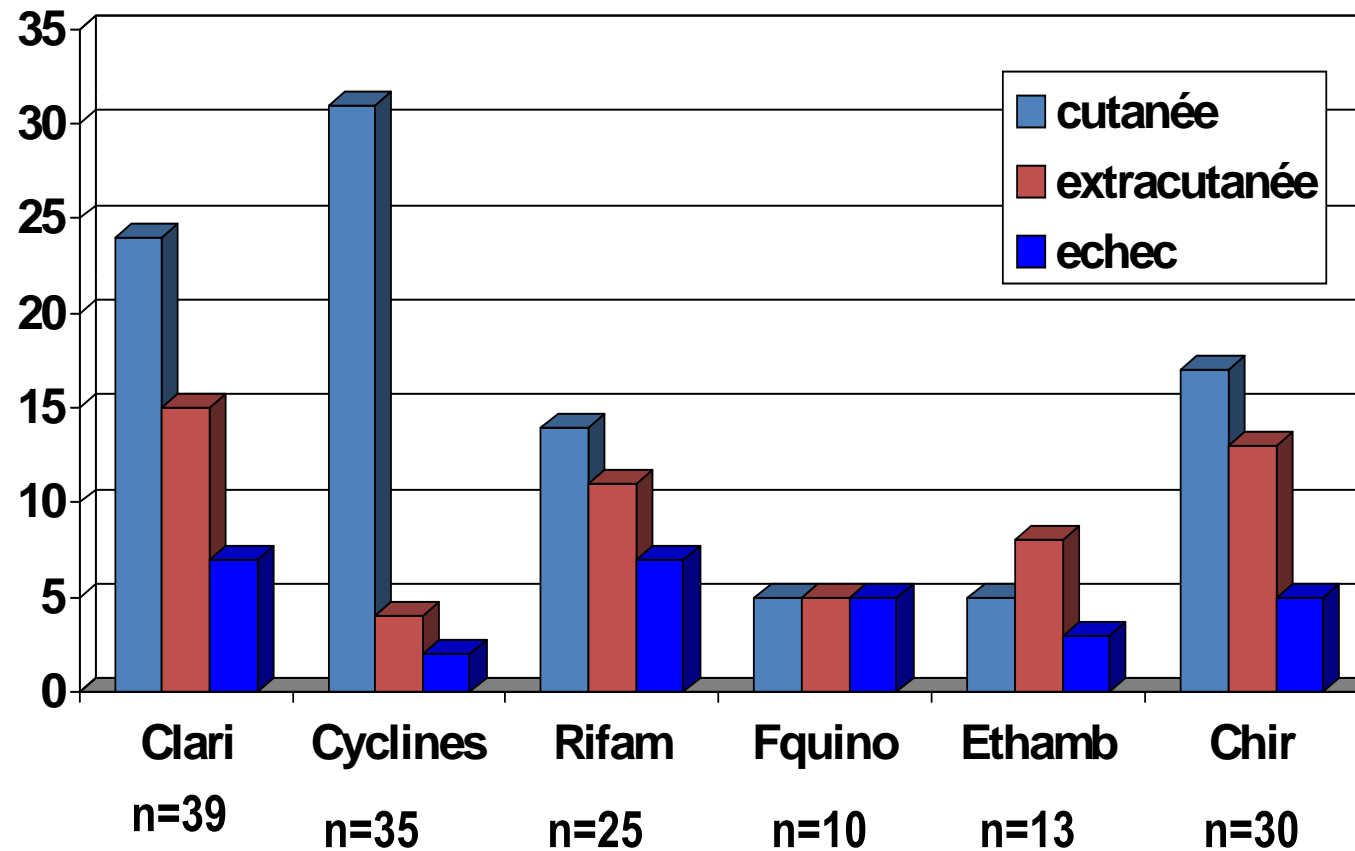
Nouveaux antibiotiques et *M.marinum*

	CMI 90 mg/l	range mg/l	pic sérique mg/l
linezolid	2	0.5-4	15-20
tigecycline	16	16	0.6
Telithromycine	>32	>32	1-2
Quinupristin- dalfopristin	>32	8-> 32	10-20
moxifloxacine	8	0.5-8	3-4

Braback, AAC, 2002 et Brown- Elliot, AAC,

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

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



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

Mycobacterium ulcerans

Traitement de l'ulcère de Buruli

- **Modèle Animal**
 - Activité bactéricide de rifampicine + amikacine (Dega AAC 2002)
 - Activité stérilisante de rifampicine + aminoside (Lefrançois AAC 2007)
- **Recommandation OMS 2003** : rifampicine + streptomycine quotidien durant 2 mois
 - Efficacité confirmée chez l'homme, Chauty AAC 2007
- **Nienhuis, Lancet 2010**
 - Lésions < 10 cm
 - Equivalence RIF+SM 4 semaines suivi de
 - RIF+SM 4 semaines
 - RIF+CLR 4 semaines

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.