

Jean-Louis  
Herrmann

Microbiologie,  
Raymond Poincaré,  
Garches

UMR1173, Inserm et  
UVSQ

# Mycobacterium abscessus et les mycobactéries non tuberculeuses dans la mucoviscidose

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Une MCR pathogène

- infections humaines pulmonaires chroniques,
- cutanées,
- des tissus mous,
- osseuses,
- iatrogènes liées à du matériel contaminé (abcès de post-injection, infections après chirurgies cardiaques ou plastiques),
- atteintes disséminées,
- rares cas d'infections du système nerveux central.
- Le spectre d'infections humaines causées par *M. abscessus*, *M. massiliense*, ou *M. bolletii* sont très similaires
- *M. abscessus sensu lato*
  - MCR la plus fréquemment isolée dans les pathologies humaines,
  - avec une susceptibilité particulière pour les patients atteints de la mucoviscidose

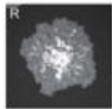
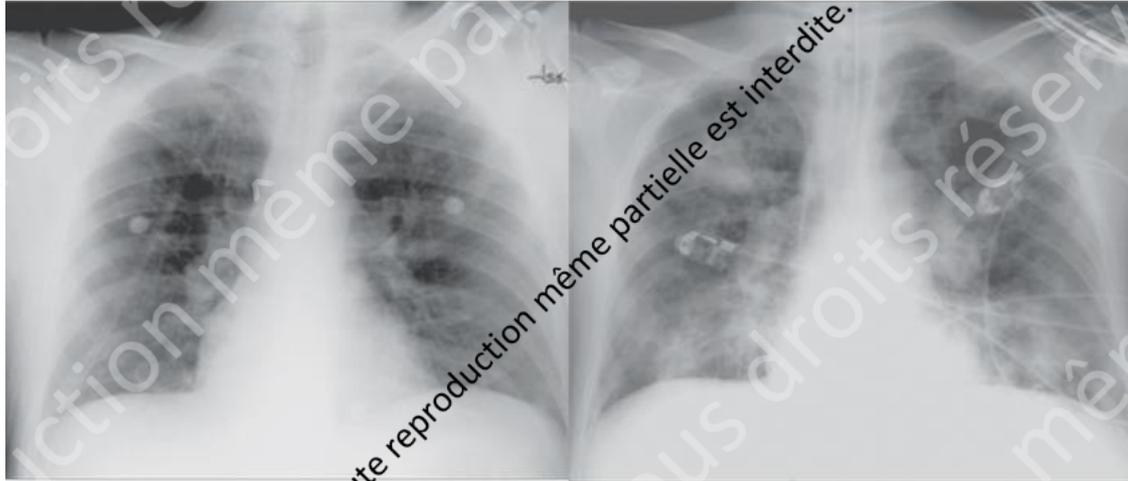


© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Acute respiratory failure involving an R variant of *M. abscessus*

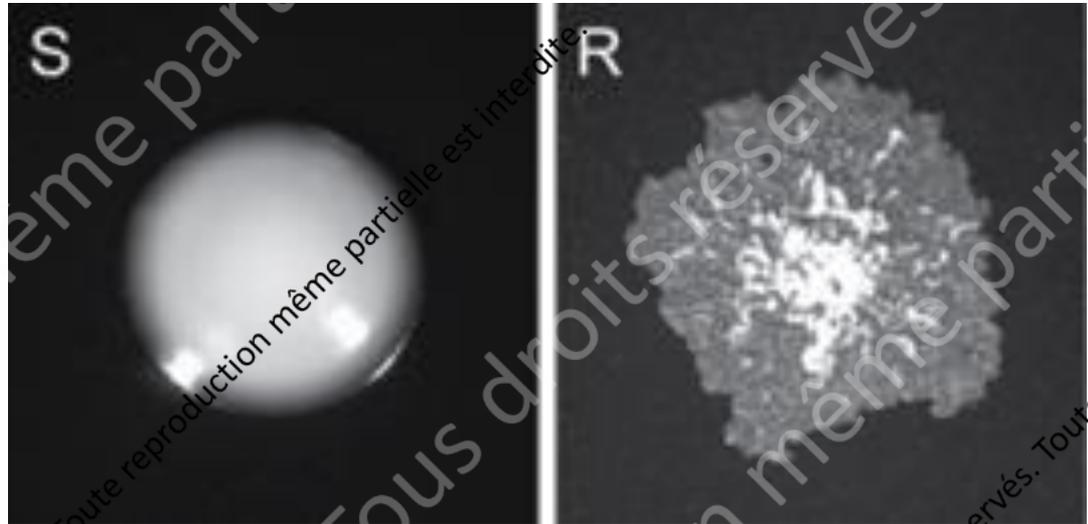


At admission

After 12 days, one day after ARDS and septic shock

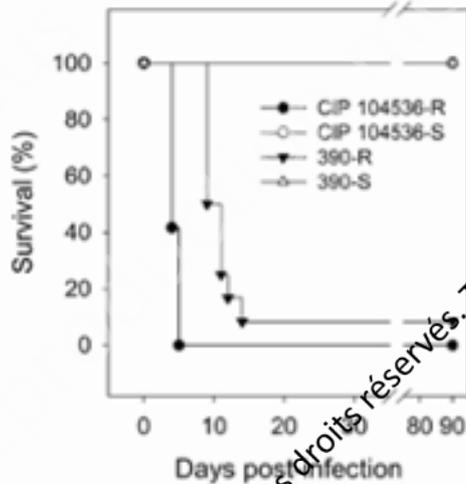
(Catherinot et al., JCM, 2009)

## Hétérogénéité phénotypique



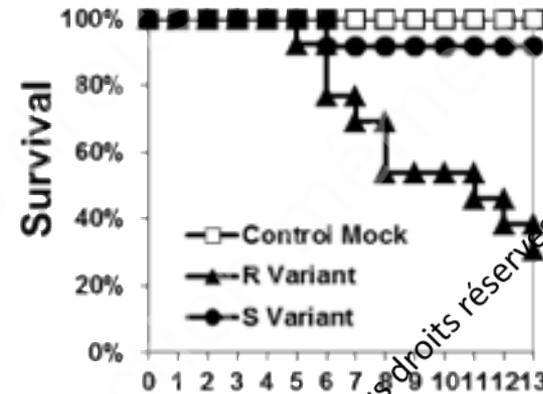
# HYPER-VIRULENCE du variant R

- In mice: letality



Catherinot et al., Infect Immun, 2007

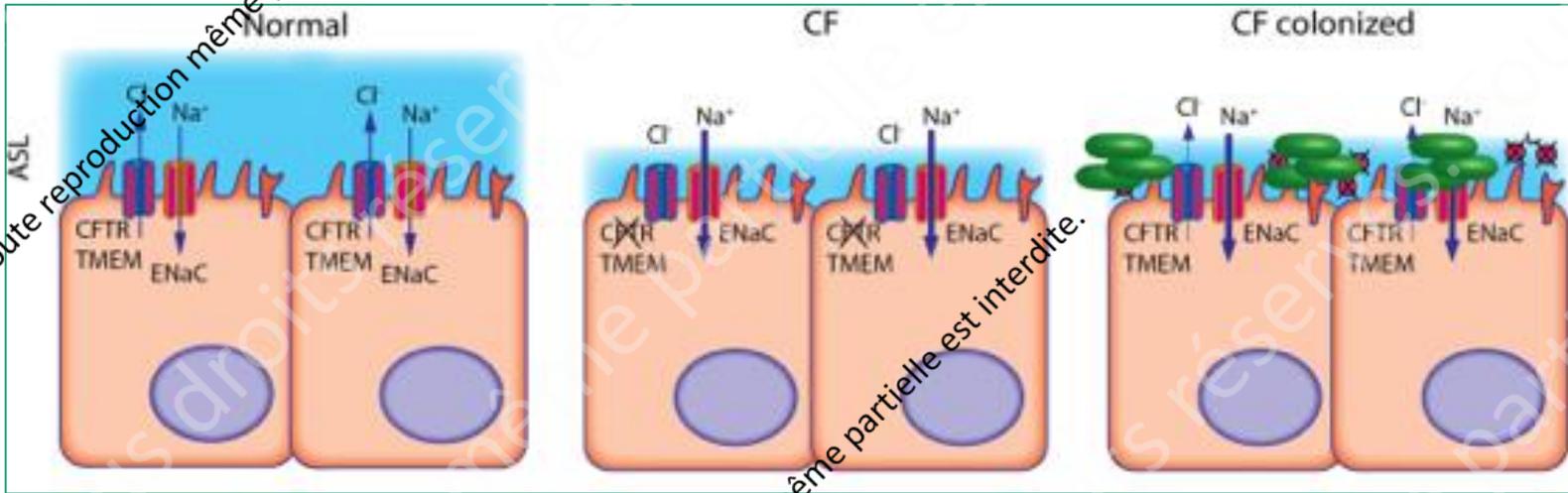
- In Zebra fish: letality



Beut et al., PNAS, 2014

# La Mucoviscidose

- C'est la maladie génétique la plus fréquente en France et en Europe.
- Elle touche environ un enfant sur 2500 naissances en Europe ainsi qu'en Amérique du Nord
  - (Ratjen and Döring 2003).
- En France, un enfant naît avec la mucoviscidose tous les 3 jours,
  - 7500 personnes en sont atteintes,
- 2 millions de porteurs hétérozygotes sains.

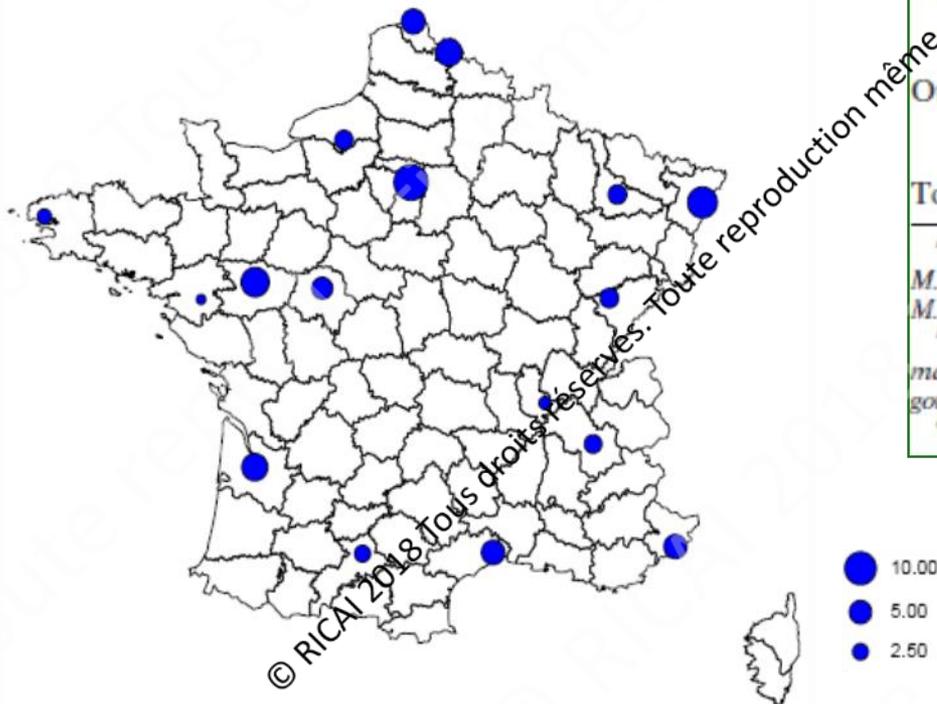


La mutation la plus commune au monde est de classe 2 (Trafic défectueux du CFTR), causée par la délétion d'une phénylalanine en position 508 (F508del) de la protéine CFTR (Kerem et al. 1989; Ratjen and Döring 2003).

Référence	Pays	Période	Nb patients	Prévalence
(Fauroux et al. 1997)	France	1995-1996	106	6,6%
(Sermet-Gaudelus et al. 2003)	France	1996-1999	298	9,8%
(Pierre-Audigier et al. 2005)	France	3 CRCM	385	8,1%
(Dailloux et al. 2006)	France	2001-2003	262	6,1%
(Roux et al. 2009)	France	41 CRCM sur 49	1582	6,6% (3,7-9,6%)
(Cavalli et al. 2007)	France	2009-2014	401	12%
(Kilby et al. 1992)	Etats-Unis	1992	87	19,5%
(Olivier, Weber, Wallace, et al. 2003)	Etats-Unis	21 centres	986	13% (7-24%)
(Esther et al. 2005)	Etats-Unis	1999-2002	114	6,1%
(Rodman et al. 2005)	Etats-Unis	1992-2004	55	32,7%
(Esther et al. 2010)	Etats-Unis	2000-2007	1216	11%
(Adjemian, Olivier, and Prevots 2014)	Etats-Unis	2010-2011	18003	14% (0-28%)
(Salsgiver et al. 2016)	Etats-Unis	2006-2012	33653	12%
(Radhakrishnan et al. 2009)	Canada	2004	98	6,1%
(R.M. Girón et al. 2005)	Espagne	1997-2001	28	25%
(Rosa M. Girón et al. 2008)	Espagne	2 ans	220	7,72%
(Campos-Herrero et al. 2016)	Espagne	2002-2012	44	14,1% (0-33,3%)
(Hjelt et al. 1994)	Danemark	1987-1988	185	1,6%
(B. E. Jönsson et al. 2007)	Suède	1997-2005	140	10%
(Tavs Qvist et al. 2015)	Scandinavie	2000-2012	1411	11%
(Tavs Qvist et al. 2016)	Danemark	1974-2014	432	13,4%
(Bange et al. 2001)	Allemagne	1997-1999	214	7%
(Paschoal et al. 2007)	Brésil	2003-2004	54	11%
(Candido et al. 2014)	Brésil	2009-2012	129	7,75%
(Mussaffi et al. 2005)	Israël	1997-2002	139	8,6%

# Results from the national observatory of atypical mycobacterial infections in CF patients (France, 2004)

- 1582 patients included (41 out of 49 competence centres for CF)
- Prevalence of 6.6%
  - 3.7 to 9.6%



NTM group	No. (%) of patients with:			
	NTM positivity	Previous NTM positivity <sup>c</sup>	ATS criteria met	Positive AFB smear
<b>MABSC</b>	50	15 (30.0)	40 (80.0)	24 (48.0)
<i>M. abscessus</i>	30	9 (30.0)	23 (76.7)	15 (50.0)
<i>M. bolletii</i>	9	4 (44.4)	8 (88.9)	4 (44.4)
<i>M. massiliense</i>	11	2 (18.2)	9 (81.8)	5 (45.5)
<b>MAC</b>	23	4 (17.4)	17 (73.9)	11 (47.8)
<i>M. avium</i>	15	1 (6.7)	10 (66.7)	6 (40.0)
<i>M. intracellulare</i>	8	3 (37.5)	7 (87.5)	5 (62.5)
Other species <sup>a</sup>	34	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Total</b>	104 <sup>b</sup>	19 (18.3)	57 (54.8)	35 (33.7)

<sup>a</sup> *M. goodii* (16 patients), *M. chelonae* (8 patients), *M. fortuitum* (2 patients), *M. xenopi* (2 patients), *M. peregrinum* (2 patients), *M. immunogenum* (1 patient), *M. lentiflavum* (1 patient), *M. manitobense* (1 patient), and *M. simiae* (1 patient).  
<sup>b</sup> Two different mycobacterial species were isolated from three patients (*M. massiliense* and *M. peregrinum*, *M. abscessus* and *M. simiae*, or *M. chelonae* and *M. goodii*).  
<sup>c</sup> Known positivity for the same NTM species prior to inclusion.

Recovered NTM species

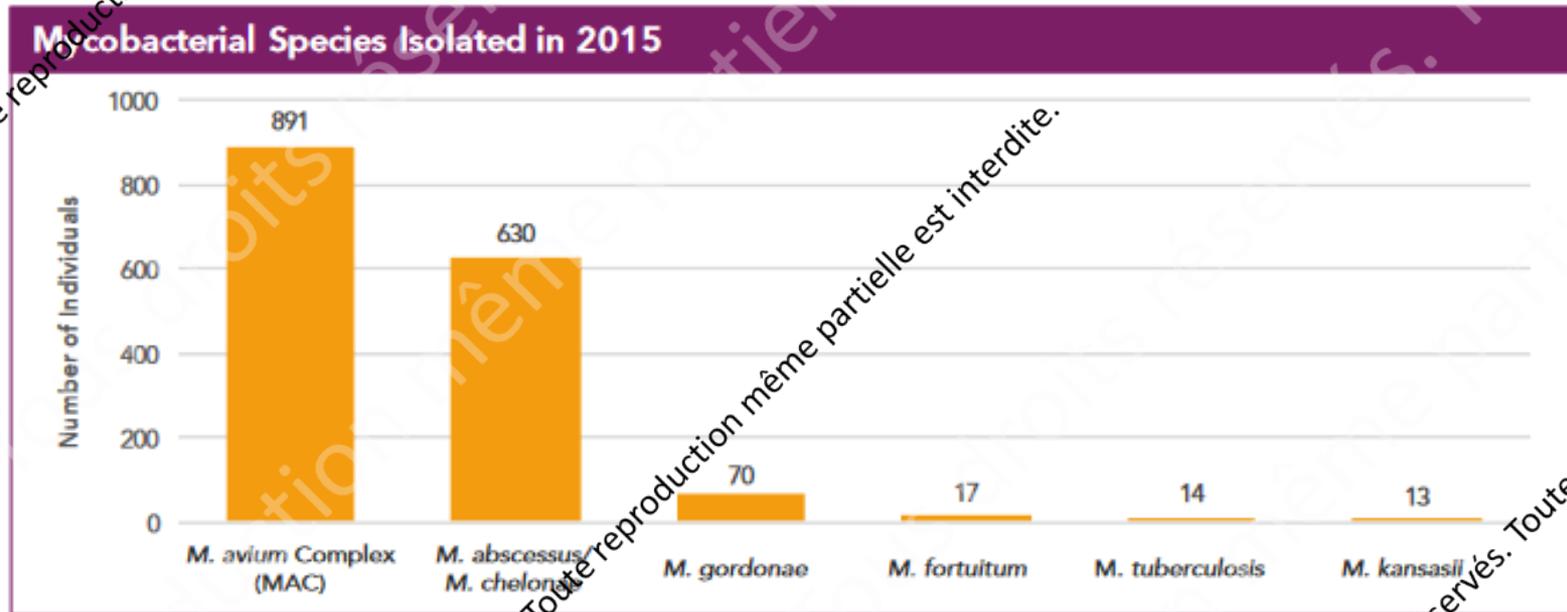
# Prevalence of isolated NTM in relation to age

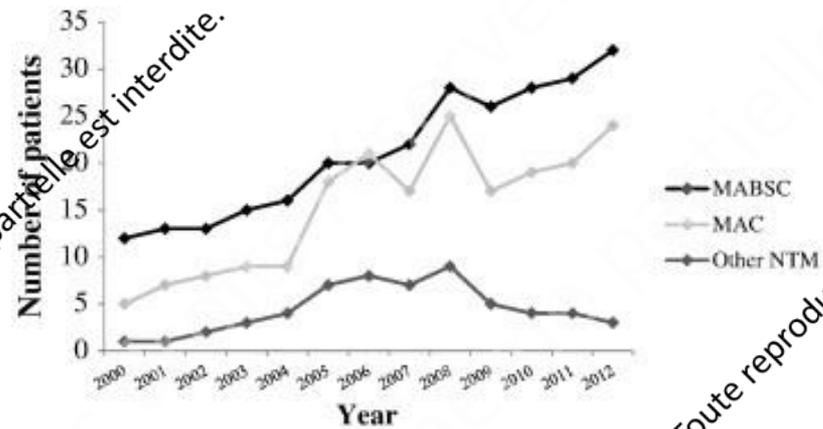
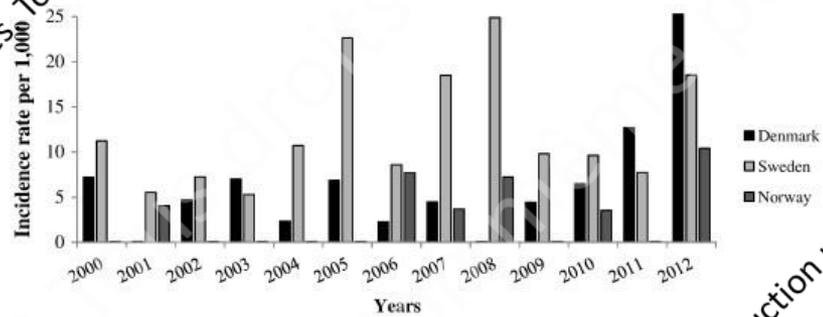
Espèce MNT	Prévalence (%)				Total (n = 1578)
	0*-8 ans (n = 275)	9-15 ans (n = 359)	16-20 ans (n = 319)	après 20ans (n = 625)	
<i>M. abscessus</i>	1.5 <sup>\$</sup>	4.5	3.8	2.2	2.9
<i>M. avium</i>	0	1.1	1.3	1.1	0.95
<i>M. intracellulare</i>	0	0.3	0.9	0.6	0.05
<i>M. chelonae</i>	0.4	0.8	0.3	0.5	0.05
Autre	2.2	1.9	1.9	2.4	1.6
Total espèces	4	8.6	8.2	6.9	6.3


 MABS was significantly more prevalent in patients < 25 years than in patients ≥ 25 years (45/1169 [3.85%] vs. 5/413 [1.21%], p=0.008)

The prevalence of MAC did not significantly differ between these two age categories (15/1169 [1.28%] vs. 8/413 [1.93%], p=0.34)

## Bilan des espèces isolées en 2015 (USA)

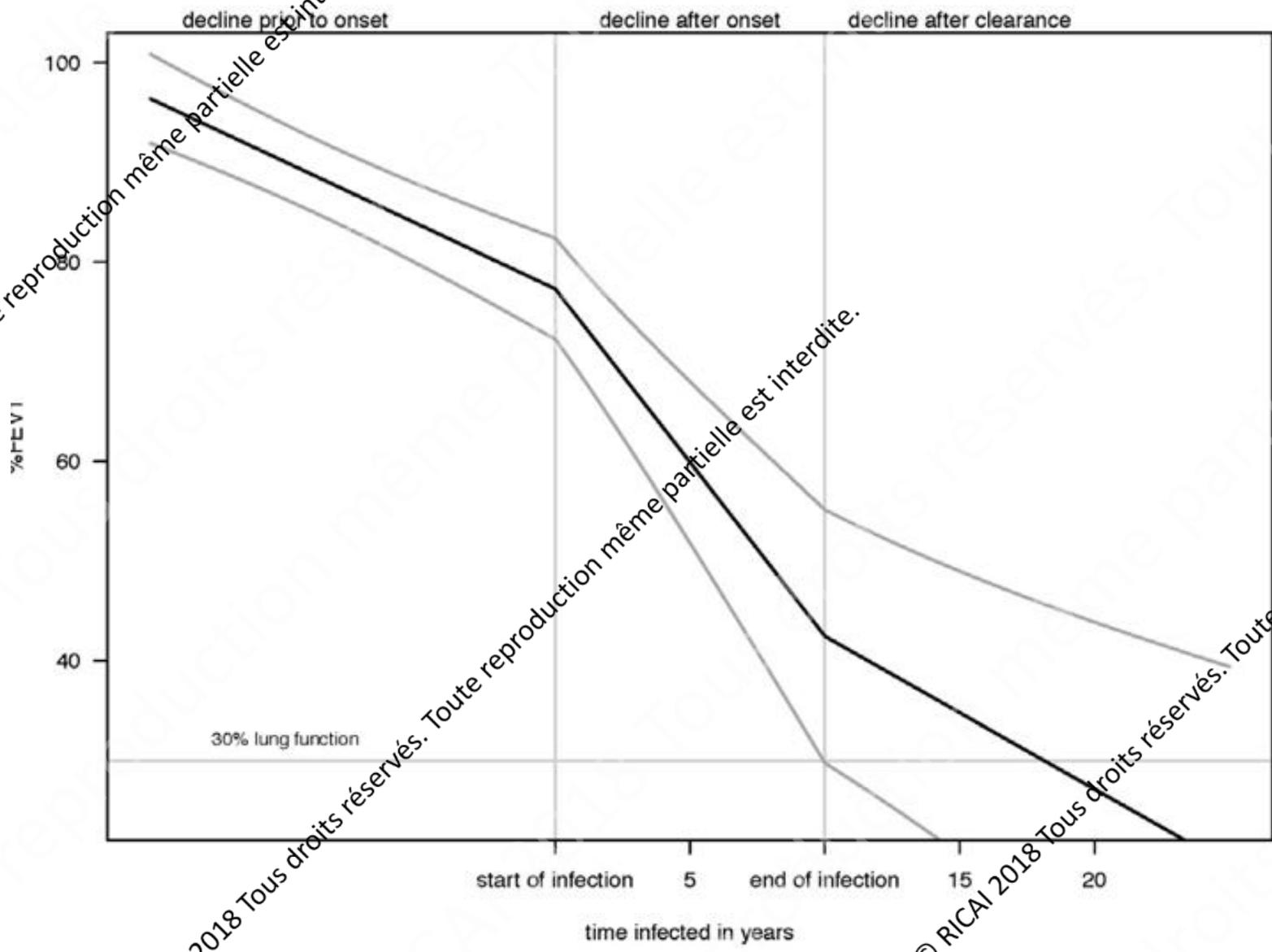




Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.





Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

## Take home message

- Prévalence 1000 fois supérieure à celle retrouvée dans la population générale
- MABSC en agent principal dans de nombreuses études
- Impact clinique réel d'une infection à MABSC comparativement aux autres NTMs
- Nécessaire d'établir la réelle incidence en 2018: projet CIMENT (G. Héry-Arnaud, PR Burgel, JLH)