



**Consensus pour la mesure de la sensibilité et la détection  
de la résistance aux antibiotiques des  
Mycobactéries non tuberculeuses  
(antibiogramme phénotypique et moléculaire)**

**Groupe de travail AZAY- mycobactéries :**

Alexandra Aubry ([alexandra.aubry@sorbonne-universite.fr](mailto:alexandra.aubry@sorbonne-universite.fr))

Jérémy Jaffré ([jeremy.jaffre@aphp.fr](mailto:jeremy.jaffre@aphp.fr))

Houria Biba-Nebbad ([biba.nebbad@hmn.aphp.fr](mailto:biba.nebbad@hmn.aphp.fr))

Max Maurin ([MMaurin@chu-grenoble.fr](mailto:MMaurin@chu-grenoble.fr))

Faïza Mougari ([faiza.mougari@aphp.fr](mailto:faiza.mougari@aphp.fr))

Nicolas Veziris ([nicolas.veziris@sorbonne-universite.fr](mailto:nicolas.veziris@sorbonne-universite.fr))

# Table des matières

<b>I. DETERMINATION DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES.....</b>	<b>3</b>
<b>A. Détermination des CMI en milieu liquide (microdilution) : milieux et conditions techniques générales.....</b>	<b>3</b>
<b>B. Contrôle de qualité interne.....</b>	<b>4</b>
<b>II. DEFINITION DES CATEGORIES CLINIQUES .....</b>	<b>6</b>
<b>III. TABLEAUX DES CONCENTRATIONS CRITIQUES POUR L'INTERPRETATION DES CMI.....</b>	<b>7</b>
<b>A. Mycobactéries du complexe avium (comprend les espèces : M. avium (subsp. avium, subsp. hominissuis, subsp. paratuberculosis, et subsp. silvaticum), M. intracellulare, M. chimaera, M. colombiense, M. vulneris, M. marseillense, M. timonense, M. arosiense, M. yongonense, M. paraintracellulare, M. bouchedurhonense, M. lepraemurium).....</b>	<b>7</b>
<b>B. M. kansasii .....</b>	<b>11</b>
<b>C. M. simiae, M. szulgai, M. xenopi .....</b>	<b>14</b>
<b>D. M. marinum.....</b>	<b>16</b>
<b>E. Mycobactéries du complexe fortuitum (comprend les espèces : M. boenickei, M. brisbanense, M. cosmeticum, M. fortuitum, M. houstonense, M. mageritense, M. neworleansense, M. peregrinum, M. porcinum, M. senegalense, M. septicum, et M. setense), mycobactéries du complexe M. mucogenicum (M. aubagnense, M. phocaicum), mycobactéries du complexe smegmatis (M. smegmatis, M. goodii) ..</b>	<b>18</b>
<b>F. M. abscessus, M. massiliense, M. bolletii .....</b>	<b>21</b>
<b>G. Mycobactéries du complexe chelonae : M. chelonae, M. franklinii, M. immonogenum, M. salmoniphylum, M. saopolense. ....</b>	<b>25</b>

## I. DETERMINATION DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES

### A. Abréviations et terminologie

ATCC	American Type Culture Collection ( <a href="http://www.atcc.org">http://www.atcc.org</a> )
CAMHB	Cation adjusted Mueller Hinton Broth (Mueller-Hinton ajusté en cation Mg <sup>2+</sup> , Ca <sup>2+</sup> )
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
MNT	Mycobactérie non tuberculeuse
OADC	Acide oléique, dextrose et catalase
UFC	Unités formant colonies
RAPMYCO	Mycobactéries non tuberculeuses à croissance rapide
SLOMYCO	Mycobactéries non tuberculeuses à croissance lente

### B. Réactifs

Milieu de culture CAMHB
Eau distillée stérile
Gélose au sang (MNT à croissance rapide)
Supplément de culture OADC (SLOMYCO)
Plaque SLOMYCO
7H10 (MNT à croissance lente)

### C. Détermination des CMI en milieu liquide (microdilution) : milieux et conditions techniques générales

La méthode de référence est la microdilution en milieu liquide, de type CAMHB seul pour les RAPMYCO, et supplémenté de 5% OADC (acide oléique, dextrose et catalase) pour les SLOMYCO, (CLSI 2011; CLSI 2018).

- lecture après 7 à 14 jours d'incubation pour les mycobactéries à croissance lente.
- lecture après 3 à 5 jours d'incubation pour les mycobactéries à croissance rapide ; une incubation prolongée de 14 jours doit être réalisée pour détecter la résistance inductible à la clarithromycine pour certaines espèces.
- l'inoculum doit être standardisé à 0,5 Mc Farland. **L'obtention d'un inoculum homogène est primordiale pour avoir des résultats reproductibles.**

**La méthode de microdilution peut être faite par méthode maison dans chaque laboratoire ou méthode commercialisée** (ex : SLOMYCO et RAPMYCO, SENSITITRE®). Les techniques décrites dans ce document sont celles des plaques commercialisées par soucis d'harmonisation et de simplicité.

### PREPARATION DE L'INOCULUM

1. Dans un tube à hémolyse mettre 5 billes de verre, ajouter ½ öse de 10 µl de culture solide de la mycobactérie à étudier.
2. Passer au vortex pendant 1 minute.
3. Ajouter 1 ml d'eau distillée stérile (l'aspect final doit être lactescent).
4. Laisser reposer 15 minutes.
5. Ajouter le surnageant de culture préparée dans le tube (10 ml) de milieu de culture adéquat coffret (SLOMYCO et RAPMYCO, SENSITITRE) pour obtenir une DO de 0,5 Mc Farland (l'étape suivante doit être exécutée en 30 minutes maximum).
6. Passer au vortex brièvement.
7. Puis inoculer la plaque RAPMYCO ou SLOMYCO avec 100 µl de l'inoculum par puit.

### CONTROLE DE L'INOCULUM

#### Inoculum pur :

A partir du témoin sans antibiotique :

- étaler 10 µl au râteau sur une gélose au sang pour les mycobactéries à croissance rapide.
- étaler 10 µl au râteau sur gélose 7H10 pour les mycobactéries à croissance lente.

Préparer une dilution au 1/50 (ajouter 10 µl du témoin sans antibiotique dans 500 µl d'eau distillée) :

- étaler 10 µl au râteau sur une gélose au sang pour les mycobactéries à croissance rapide.
- étaler 10 µl au râteau sur gélose 7H10 pour les mycobactéries à croissance lente.

Inoculum attendu :  $5 \cdot 10^4$  à  $1 \cdot 10^6$  UFC/mL.

Nombre de colonies sur gélose Pur (10 µL)	Nombre de colonies sur Gélose au 1/50 (10 µL)	Inoculum estimé UFC/mL	Inoculum : interprétation
<50	0	$<5 \cdot 10^4$	trop faible, refaire l'antibiogramme
50 à > 100	0 à <100	$5 \cdot 10^4 - 1 \cdot 10^6$	acceptable
>100	>100	$>10^6$	Trop riche, refaire l'antibiogramme

### **D. Contrôle de qualité interne**

**Principe** : ces contrôles de qualité interne sont à réaliser :

- une fois par semaine ou à chaque série si moins d'une série par semaine,
- à chaque nouveau lot de réactifs

**NB** : à chaque nouveau lot, il est recommandé de pré-incuber une plaque reconstituée avec le milieu de culture (sans bactérie) pendant 24h à 36 +/-1 °C pour en vérifier la stérilité.

Antibiotiques	CMI (mg/L) cibles <sup>u</sup>						
	<i>M. peregrinum</i> ATCC 700686	<i>S. aureus</i> ATCC 29213*	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853*	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212*	<i>M. avium</i> ATCC 700898 <sup>s</sup>	<i>M. kansasii</i> ATCC 12478 <sup>s</sup>	<i>M. marinum</i> ATCC 927
Amikacine	≤1-4	1-4	1-4	64-256	nd	nd	1-4
Cefoxitine	4-32	1-4	nd	nd	nd	nd	nd
Ciprofloxacine	≤0,12-0,5	0,12-0,5	0,25-1	0,25-2	nd	nd	1-8
Clarithromycine (MH)	≤0,06-0,5	0,12-0,5	nd	nd	0,5-2	nd	0,5-2
Clarithromycine (7h9)	nd	nd	nd	nd	1-4	nd	nd
Doxycycline	0,12-0,5	0,12-0,5	nd	2-8	nd	nd	1-8
Imipénème	2-16	0,015-0,06	1-4	0,5-2	nd	nd	nd
Linézolide	1-8	1-4	nd	1-4	4-16	nd	1-4
Méropénème	2-16	0,03-0,12	0,25-1	2-8	nd	nd	nd
Minocycline	0,12-0,5	0,06-0,5	nd	1-4	nd	nd	nd
Moxifloxacine	≤0,06-0,25	0,015-0,12	1-8	0,06-0,5	0,25-2	nd	0,5-4
Rifabutine	nd	nd	nd	nd	nd		≤0,12-0,5
Rifampicine	nd	0,004-0,015	nd	0.5-4	0.5-4	≤1	≤0,5-2
Tigécycline	0,03-0,25	0,03-0,25	nd	0,03-0,12	nd	nd	nd
Tobramycine	2-8	0,12-1	0,25-1	8-32	nd	nd	nd
Trimethoprime/sulfaméthoxazole	≤0,25/4,8 -2-38	≤0,5/9,5	8/152-32/608	≤0,5/9,5	nd	nd	≤0,5/9,5-4/16

<sup>u</sup> ces valeurs sont celles rapportées par le CLSI. Se référer également aux cibles données par le fabricant en cas de réalisation de méthodes commercialisées type SLOMYCO et RAPMYCO (SENSITITRE®) ; en particulier pour *M. avium* et clarithromycine (0,25-4 mg/L) et amikacine (2-16 mg/L).

\* non recommandés en première intention, mais peuvent être utilisés en alternative.

<sup>s</sup> espèces recommandées dans le CLSI 2011 mais n'étant plus recommandés comme CQ dans le CLSI 2018 (CLSI, 2011 ; CLSI 2018).

nd : non déterminée.

## II. DEFINITION DES CATEGORIES CLINIQUES

Certains documents font état d'une absence de corrélation entre issues du traitement des mycobactérioses et sensibilité aux antibiotiques *in vitro*. Cette absence de corrélation paraît basée sur des études obsolètes, soit du fait de la méthode utilisée (Banks et al., 1984; Jenkins et al., 2003), soit du fait des concentrations critiques choisies (Schön and Chryssanthou, 2017).

La corrélation entre sensibilité *in vitro* et issue de traitement a été démontrée pour :

- *M. avium* complex et clarithromycine : impact de la résistance à la clarithromycine sur le succès d'une polychimiothérapie à base de clarithromycine (Tanaka et al., 1999),
- *M. avium* complex et amikacine : lien entre échecs et émergence de la résistance (Brown-Elliott et al., 2012; Brown-Elliott et al., 2013), mais aussi impact de l'utilisation d'amikacine sur la survie de patients infectés par une souche résistante à la clarithromycine (Griffith et al., 2006),
- *M. abscessus* et clarithromycine : impact du polymorphisme du gène *erm* sur le succès d'une polychimiothérapie à base de clarithromycine (Koh et al., 2011),
- *M. abscessus* et clarithromycine ou amikacine/tobramycine : lien entre échec et émergence de la résistance (Prammananan et al., 1998; Wallace et al., 1996),
- *M. chelonae* et clarithromycine ou amikacine/tobramycine : lien entre échec et émergence de la résistance (Prammananan et al., 1998; Wallace et al., 1996),
- *M. kansasii* et rifampicine : lien entre échec et émergence de la résistance (Wallace et al., 1994).

### III. TABLEAUX DES CONCENTRATIONS CRITIQUES POUR L'INTERPRETATION DES CMI

**A. Mycobactéries du complexe avium (comprend les espèces : *M. avium* (subsp. *avium*, subsp. *hominissuis*, subsp. *paratuberculosis*, et subsp. *silvaticum*), *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. vulneris*, *M. marseillense*, *M. timonense*, *M. arosiense*, *M. yongonense*, *M. paraintracellulare*, *M. bouchedurhonense*, *M. lepraemurium*)**

Les valeurs critiques ont été proposées par (Brown-Elliott et al., 2013; CLSI 2011; CLSI 2018; Mougari et al., 2017) pour les espèces les plus courantes du complexe *avium* (*M. avium* et *M. intracellulare*), et sont proposées par extrapolation pour les espèces citées ci-dessus.

Méthode par microdilution en plaque 96 puits (SLOMYCO®).

Milieu de culture : milieu liquide Mueller-Hinton + 5% d'OADC (7H9 + 5% d'OADC si Mueller-Hinton non lisible).

Inoculum : 0,5 Mc Farland.

Incubation : atmosphère normale, 36 +/-1°C, 7 jours (10 à 14 jours si besoin).

Contrôle de qualité : *M. avium* ATCC 700898 (ou à défaut *M. marinum* ATCC 927).

#### **Indications de réalisation d'un antibiogramme :**

- **en l'absence d'antécédent de traitement, hors terrain à risque** (transplantation d'organe solide, immunodépression sévère, etc) : pas d'antibiogramme phénotypique (conclusion de l'analyse : « En l'absence d'antécédent de traitement, le profil de sensibilité est stéréotypé et ne nécessite pas d'être contrôlé par un antibiogramme (Renvoisé, Antimicob. Agents Chemother., 2015 Nov;59(11):7153-5). Le traitement standard ATS devrait être actif (Am J Respir Crit Care Med. 2007 Feb 15;175(4):367-416. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases; Haworth, Thorax, 2017 ; Haworth, BMJ Open Respir,2017». (Griffith et al., 2007; Haworth et al., 2017b, 2017a; Maurer et al., 2018; Renvoisé et al., 2015)

- **en l'absence d'antécédent de traitement, mais terrain à risque** (transplantation d'organe solide, immunodépression sévère, etc.) : réalisation d'un antibiogramme phénotypique ; mais à défaut la détermination de la sensibilité à la clarithromycine par méthode génotypique est suffisante (par exemple avec la méthode GenoType NTM-DR® (Hain Lifescience)). Dans ce dernier cas, conclusion de l'analyse : « En l'absence d'antécédent de traitement, l'antibiogramme phénotypique n'a pas été réalisé (Renvoisé, Antimicrob. Agents Chemother., 2015 Nov;59(11):7153-5), mais l'antibiogramme génotypique est en faveur d'une sensibilité aux macrolides et aux aminosides (Mougari, J. Antimicrob Chemother. 2017 Jun 1;72(6):1669-1677). Le traitement standard ATS devrait être actif (Am J Respir Crit Care Med. 2007 Feb 15;175(4):367-416. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases; Haworth, Thorax, 2017 Nov,72; Haworth, BMJ Open Respir,2017, vol4(1)».(Griffith et al., 2007; Mougari et al., 2016; Renvoisé et al., 2015)  
**NB** : si la méthode génotypique utilisée est GenoType NTM-DR® (Hain Lifescience), préciser sur le résultat que cette méthode détecte la résistance aux macrolides et aux aminosides chez 95% des souches résistantes(Mok et al., 2017; Mougari et al., 2017).
- **en présence d'antécédent de traitement par un macrolide ou un aminoside (≥ 1 mois)** : la réalisation d'un antibiogramme phénotypique est indispensable
- **pour un patient traité pour une infection à MAC, la réalisation d'un antibiogramme phénotypique est recommandée lorsque les cultures sont positives sous traitement après :**
  - o ≥ 3 mois en cas d'infection disséminée,
  - o ≥ 6 mois en cas d'infection chronique.

Liste standard	Liste complémentaire (uniquement en cas de souche résistante à la clarithromycine)**
Clarithromycine*	Amikacine

\* le résultat obtenu pour la clarithromycine est extrapolable à l'azithromycine

\*\* bien que des concentrations critiques soient proposées par le CLSI pour la moxifloxacine et le linézolide, elles n'ont pas été retenues car elles sont situées au milieu de la distribution des CMI des souches sauvages (Deshpande et al., 2010; Maurer et al., 2018).

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L) <sup>§</sup>			Notes
	S ≤	I	R >	
Amikacine parentérale	16 <sup>μ</sup>	32 <sup>μ</sup>	32	<p><b>Ne rendre le résultat de l'antibiogramme qu'en cas de résistance à la clarithromycine</b> car bien que des concentrations critiques soient proposées par le CLSI, elles sont difficilement interprétables car elles sont situées au milieu de la distribution des CMI des souches sauvages (Brown-Elliott et al., 2013; Maurer et al., 2018).</p> <p><b>En cas de résistance</b> (ou de résultat intermédiaire) à l'amikacine <b>sans</b> antécédent de traitement : <b>le résultat phénotypique doit être contrôlé</b>. En cas de confirmation de la résistance phénotypique, réaliser une détection génotypique de la résistance (GenoType NTM-DR® (Hain Lifescience)) et en cas de discordance (résistance phénotypique et sensibilité génotypique) : transmettre la souche au CNR-MyRMA pour investigations complémentaires. <b>Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT contrôle.</b></p>
Clarithromycine (7H9)	16 <sup>§</sup>	32 <sup>§</sup>	32 <sup>§</sup>	<p>En cas de résistance à la clarithromycine <b>sans</b> antécédent de traitement : le résultat phénotypique doit être contrôlé. En cas de confirmation de la résistance phénotypique, réaliser une détection génotypique de la résistance (GenoType NTM-DR® (Hain Lifescience)) et en cas de discordance (résistance phénotypique et sensibilité génotypique) : transmettre la souche au CNR-MyRMA pour investigations complémentaires. <b>Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT contrôle.</b></p>
Clarithromycine (MH)	8 <sup>α</sup>	16 <sup>α</sup>	16 <sup>α</sup>	

<sup>§</sup> *M. avium* (CLSI : méthode radiométrique, pH = 6.8, concentrations critiques utilisés pour microdilution en milieu 7H9 car même pH).

<sup>α</sup> *M. avium* (CLSI : méthode en microdilution, milieu MH, pH = 7.3-7.4 ).

<sup>μ</sup> (Brown-Elliott et al., 2013)

**Propositions de conclusions à joindre aux résultats d'antibiogramme pour les mycobactéries appartenant au complexe *M. avium* (cas les plus fréquents) :**

- **en cas de sensibilité à la clarithromycine** : « Profil de sensibilité caractéristique des souches sauvages de l'espèce, en particulier souche sensible à la clarithromycine. La détermination de la sensibilité à la rifampicine et à l'éthambutol ne sera pas réalisée du fait de l'absence de corrélation entre le succès thérapeutique et la sensibilité *in vitro* pour ces molécules. Le traitement standard ATS devrait être actif (Am J Respir Crit Care Med. 2007 Feb 15; 175(4):367-416. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases) ». (Griffith et al., 2007)
- **en cas de résistance à la clarithromycine** : « Souche résistante à la clarithromycine, mais sensible à l'amikacine. La détermination de la sensibilité à la rifampicine et à l'éthambutol ne sera pas réalisée du fait de l'absence de corrélation entre le succès thérapeutique et la sensibilité *in vitro* pour ces molécules. Le traitement standard ATS ne sera probablement pas actif (Am J Respir Crit Care Med. 2007 Feb 15; 175(4):367-416. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases) » (Griffith et al., 2007).
- **en cas de résultat intermédiaire à la clarithromycine** : « Souche intermédiaire à la clarithromycine, mais sensible à l'amikacine. La détermination de la sensibilité à la rifampicine et à l'éthambutol ne sera pas réalisée du fait de l'absence de corrélation entre le succès thérapeutique et la sensibilité *in vitro* pour ces molécules. Le succès du traitement standard ATS est imprévisible (Am J Respir Crit Care Med. 2007 Feb 15; 175(4):367-416. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases) » (Griffith et al., 2007).

## **B. *M. kansasii***

Les valeurs critiques ont été proposées par le CLSI 2011, CLSI 2018 (CLSI 2011; CLSI 2018).

Méthode par microdilution en plaque 96 puits (SLOMYCO®).

Milieu de culture : milieu liquide Mueller-Hinton + 5% d'OADC (7H9 + 5% d'OADC si Mueller-Hinton non lisible (cas fréquent en cas de *M. kansasii*).

Inoculum : 0,5 Mc Farland.

Incubation : atmosphère normale, 36+/-1°C, 7 jours (10 à 14 jours si besoin).

Contrôle de qualité : *M. avium* ATCC 700898 (ou à défaut *M. marinum* ATCC 927).

### **Indications de réalisation d'un antibiogramme :**

- **dans tous les cas, lorsque les critères d'infections sont réunis et qu'un traitement est envisagé,**
- **pour un patient traité pour une infection à *M. kansasii*, la réalisation d'un antibiogramme phénotypique est recommandée lorsque les cultures sont positives sous traitement après  $\geq 3$  mois.**

Liste standard*	Liste complémentaire (uniquement en cas de souche résistante à la rifampicine)
Rifampicine	Clarithromycine** Moxifloxacine

\*bien que des concentrations critiques soient proposées par le CLSI (2011, 2018) pour l'amikacine, la ciprofloxacine, le linézolide, la minocycline, la rifabutine, et le triméthoprime/sulfaméthoxazole, elles n'ont pas été retenues. Concernant l'amikacine, le linézolide, la minocycline, et le triméthoprime/sulfaméthoxazole, l'absence de données cliniques ne permet pas de préjuger de leur activité *in vivo*. Concernant la ciprofloxacine, les paramètres PK/PD sont moins en faveur d'une efficacité clinique que la moxifloxacine. Concernant la rifabutine, la concentration critique proposée par le CLSI est bien supérieure à la concentration au pic sérique, exposant au risque de catégoriser sensibles des souches de sensibilité anormale (Bakuła et al., 2018) (à noter qu'aucune discordance entre la sensibilité à la rifampicine et la rifabutine n'a été décrite pour *M. kansasii*).

\*\* le résultat obtenu pour la clarithromycine est extrapolable à l'azithromycine.

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Notes
	S ≤	I	R >	
Clarithromycine	8	16	16	<b>Ne rendre le résultat de l'antibiogramme qu'en cas de résistance à la rifampicine</b>
Moxifloxacine	1	2	2	<b>Ne rendre le résultat de l'antibiogramme qu'en cas de résistance à la rifampicine</b>
Rifampicine	1	-	1	En cas de résistance à la rifampicine <b>sans</b> antécédent de traitement : le <b>résultat phénotypique doit être contrôlé</b> . En cas de confirmation de la résistance phénotypique : transmettre la souche au CNR-MyRMA pour investigations complémentaires. <b>Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien <u>avant</u> contrôle.</b>

**Propositions de conclusions à joindre aux résultats d'antibiogramme pour les *M. kansasii* (cas les plus fréquents) :**

- **en cas de sensibilité à la rifampicine :** « Profil de sensibilité caractéristique des souches sauvages de l'espèce, en particulier souche sensible à la rifampicine. La détermination de la sensibilité à l'isoniazide et à l'éthambutol ne sera pas réalisée du fait de l'absence de corrélation entre le succès thérapeutique et la sensibilité in vitro pour ces molécules. Le traitement standard ATS devrait être actif (Am J Respir Crit Care Med. 2007 Feb 15;175(4):367-416. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases) » (Griffith et al., 2007).
- **en cas de résistance à la rifampicine :** « Souche résistante à la rifampicine, mais sensible à la clarithromycine et à la moxifloxacine. La détermination de la sensibilité à l'isoniazide et à l'éthambutol ne sera pas réalisée du fait de l'absence de corrélation entre le succès thérapeutique et la sensibilité in vitro pour ces molécules. Le traitement standard ATS ne sera probablement pas actif, un avis expert devrait être pris pour le choix du traitement. » (Griffith et al., 2007).

### C. *M. simiae*, *M. szulgai*, *M. xenopi*

Les valeurs critiques proposées par le CLSI pour *M. kansasii* sont ici proposées par extrapolation pour *M. simiae*, *M. szulgai* et *M. xenopi*.

Méthode par microdilution en plaque 96 puits (SLOMYCO®).

Milieu de culture : milieu liquide Mueller-Hinton + 5% d'OADC (7H9 + 5% d'OADC si Mueller-Hinton non lisible).

Inoculum : 0,5 Mc Farland.

Incubation : atmosphère normale, 36+/-1°C, 7 jours (10 à 14 jours si besoin).

Contrôle de qualité : *M. avium* ATCC 700898 (ou à défaut *M. marinum* ATCC 927).

#### Indications de réalisation d'un antibiogramme :

- dans tous les cas, lorsque les critères d'infections sont réunis et qu'un traitement est envisagé,
- pour un patient traité pour une infection à *M. simiae*, *M. szulgai* ou *M. xenopi*, la réalisation d'un antibiogramme phénotypique est recommandée lorsque les cultures sont positives sous traitement après  $\geq 3$  mois.

Liste standard	Liste complémentaire
Amikacine Clarithromycine* Moxifloxacine Rifampicine**	

\* le résultat obtenu pour la clarithromycine est extrapolable à l'azithromycine.

\*\* bien que des concentrations critiques soient proposées par le CLSI pour la rifampicine et *M. xenopi*, elles n'ont pas été retenues car elles sont situées au milieu de la distribution des CMI des souches sauvages (Litvinov et al., 2018).

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Notes
	S ≤	I	R >	
Amikacine	16	32	32	
Clarithromycine	8	16	16	
Moxifloxacine	1	2	2	
Rifampicine	1	-	1	Sauf pour <i>M. xenopi</i> car bien que des concentrations critiques soient proposées par le CLSI pour la rifampicine, elles n'ont pas été retenues car elles sont situées au milieu de la distribution des CMI des souches sauvages (Litvinov et al., 2018).

**Propositions de conclusions à joindre aux résultats d'antibiogramme pour *M. simiae* :**

- **en cas de profil de sensibilité sauvage :** « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour des souches sauvages de cette espèce. Aucune étude n'a mis en évidence de corrélation entre la sensibilité *in vitro* et d'efficacité *in vivo* pour cette espèce ; les antibiotiques présumés les plus efficaces étant : amikacine, clarithromycine, éthambutol, moxifloxacine. ».
- **en cas de profil de sensibilité anormal :** « Profil de sensibilité non caractéristique de l'espèce (résistance à ...). Cependant, aucune étude n'a mis en évidence de corrélation entre la sensibilité *in vitro* et d'efficacité *in vivo* pour cette espèce ».

**Propositions de conclusions à joindre aux résultats d'antibiogramme pour *M. szulgai* et *M. xenopi* :**

- **en cas de profil de sensibilité sauvage :** « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour des souches sauvages de cette espèce. Aucune étude n'a mis en évidence de corrélation entre la sensibilité *in vitro* et d'efficacité *in vivo* pour cette espèce ; les antibiotiques présumés les plus efficaces étant : rifampicine, moxifloxacine, clarithromycine, éthambutol ».
- **en cas de profil de sensibilité anormal :** « Profil de sensibilité non caractéristique de l'espèce (résistance à ...). Cependant, aucune étude n'a mis en évidence de corrélation entre la sensibilité *in vitro* et d'efficacité *in vivo* pour cette espèce »

## D. *M. marinum*

Méthode par microdilution en plaque 96 puits (SLOMYCO® ou RAPMYCO®).

Milieu de culture : milieu liquide Mueller-Hinton + 5% d'OADC (7H9 + 5% d'OADC si Mueller-Hinton non lisible).

Inoculum : 0,5 Mc Farland.

Incubation : atmosphère normale, 30+/-2°C, 7 jours (10 à 14 jours si besoin).

Contrôle de qualité : *M. avium* ATCC 700898 (ou à défaut *M. marinum* ATCC 927).

### **Indications de réalisation d'un antibiogramme :**

**la réalisation d'un antibiogramme n'est indiquée qu'en cas d'échec d'un traitement bien conduit depuis au moins 6 mois.** Conclusion de l'analyse : « En l'absence d'antécédent de traitement, le profil de sensibilité est stéréotypé et ne nécessite pas d'être contrôlé par un antibiogramme. Les souches sauvages de *Mycobacterium marinum* sont classiquement sensibles aux rifamycines, à la clarithromycine et à la doxycycline (Aubry A et al. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Nov ; 44(11):3133-6).

- Liste standard	Liste complémentaire
Clarithromycine* Minocycline** Rifampicine	aucun

\* le résultat obtenu pour la clarithromycine est extrapolable à l'azithromycine.

\*\* le résultat obtenue pour la minocycline est extrapolable à la doxycycline, mais à l'inverse le résultat de la doxycycline n'est pas extrapolable à la minocycline et ne doit donc pas être testée, car bien que des concentrations critiques soient proposées par le CLSI, elles n'ont pas été retenues car elles sont situées au milieu de la distribution des CMI des souches sauvages (Chazel et al., 2016).

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Notes
	S ≤	I	R >	
Clarithromycine	16		16	
Minocycline	4		4	
Rifampicine	1		1	

**Propositions de conclusions à joindre aux résultats d'antibiogramme pour *M. marinum* (cas le plus fréquent) :**

**en cas d'antibiogramme réalisé et sauvage :** « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour des souches sauvages de cette espèce. Les antibiotiques présumés les plus efficaces et les moins toxiques sont les suivants : doxycycline, rifampicine, et clarithromycine (Aubry A et al. Arch Intern Med. 2002 ; 162(15):1746-52 ; Aubry A et al. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Nov ; 44(11):3133-6) ».

**E. Mycobactéries du complexe fortuitum (comprend les espèces : *M. boenickei*, *M. brisbanense*, *M. cosmeticum*, *M. fortuitum*, *M. houstonense*, *M. mageritense*, *M. neworleansense*, *M. peregrinum*, *M. porcinum*, *M. senegalense*, *M. septicum*, et *M. setense*), mycobactéries du complexe *M. mucogenicum* (*M. aubagnense*, *M. phocaicum*), mycobactéries du complexe *smegmatis* (*M. smegmatis*, *M. goodii*)**

Les valeurs critiques ont été proposées par le CLSI pour les espèces les plus courantes du complexe *M. fortuitum*, et sont proposées par extrapolation pour l'ensemble du complexe.

Méthode par microdilution en plaque 96 puits (RAPMYCO®).

Milieu de culture : milieu liquide Mueller-Hinton (CAMHB) Sans OADC.

Inoculum : 0,5 Mc Farland.

Incubation : atmosphère normale, 30+/-2°C, 3 à 5 jours (lecture à répéter à 14 jours pour la clarithromycine **pour vérifier la présence d'une résistance inductible**).

Contrôle qualité : *M. peregrinum* ATCC 700686 (ou à défaut : *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. faecalis* ATCC 29212).

**Indications de réalisation d'un antibiogramme :**

- **dans tous les cas, lorsque les critères d'infections sont réunis et qu'un traitement est envisagé**

NB : à noter que ni les coffrets d'identification moléculaire (GenoType Mycobacterium CM® ; GenoType Mycobacterium AS® (Hain)), ni la spectrométrie de masse ne permettent pas l'identification précise de *M. fortuitum*.

Liste standard	Liste complémentaire*
Amikacine Ciprofloxacine Doxycycline Moxifloxacine Triméthoprim / sulfaméthoxazole (TMP/SMX)	Clarithromycine <sup>μ</sup> Imipénème <sup>§</sup> Linézolide Méropénème <sup>§</sup> Tigécycline

\* en cas de résistance acquise aux fluoroquinolones ou d'impossibilité de réaliser une bithérapie orale avec les molécules de première ligne

<sup>μ</sup> le résultat obtenu pour la clarithromycine est extrapolable à l'azithromycine.

<sup>§</sup> le résultat obtenue pour l'imipénème ou le méropénème n'est pas extrapolable à l'értapénème.

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Notes
	S ≤	I	R >	
Amikacine	16	32	32	
Ciprofloxacine	1	2	2	
Clarithromycine	2	4	4	<b>La lecture des CMI doit être répétée après 14 jours d'incubation</b> pour dépister une résistance inductible par production naturelle de la méthylase Erm (39) pour l'espèce <i>M. fortuitum</i> . <i>M. peregrinum</i> et <i>M. senegalense</i> sont habituellement sensibles.
Doxycycline	1	2-4	4	
Imipénème	4	8-16	16	
Linézolide	8	16	16	
Méropénème	4	8-16	16	
Minocycline	1	2-4	4	
Moxifloxacine	1	2	2	

AZAY mycobactéries – groupe antibiogramme – version diffusée le 27/05/2019

Tigécycline	1		1	Concentration critique extrapolée d'après les données de <i>M. abscessus</i> et la distribution des CMI vis-à-vis des souches sauvages de <i>M. fortuitum</i> complexe (cf. annexe 1)
Triméthoprim/sulfaméthoxazole	2/38	-	2/38	

**Propositions de conclusions à joindre aux résultats d'antibiogramme de *M. fortuitum* complex (cas les plus fréquents) :**

- **en cas de profil de sensibilité sauvage avec résistance inductible** : « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour des souches sauvages de cette espèce : résistance inductible à la clarithromycine et sensibilité aux fluoroquinolones et à l'amikacine. »
- **en cas de profil de sensibilité sauvage sans résistance inductible** : « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour des souches sauvages de cette espèce : sensibilité à la clarithromycine, aux fluoroquinolones et à l'amikacine. »

## **F. *M. abscessus*, *M. massiliense*, *M. bolletii***

Les valeurs critiques ont été proposées par le CLSI pour les espèces les plus courantes du complexe *M. abscessus*, et sont proposées par extrapolation pour l'ensemble du complexe.

Méthode par microdilution en plaque 96 puits (RAPMYCO®).

Milieu de culture : milieu liquide Mueller-Hinton. (CAMHB) sans OADC.

Inoculum : 0,5 Mc Farland.

Incubation : atmosphère normale, 30+/-2°C, 3 à 5 jours (lecture à répéter à 14 jours pour la clarithromycine).

Contrôle qualité : *M. peregrinum* ATCC 700686 (ou à défaut : *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. faecalis* ATCC 29212).

### **Indications de réalisation d'un antibiogramme :**

- **en l'absence d'antécédent de traitement, hors terrain à risque** (mucoviscidose, transplantation d'organe solide, immunodépression sévère, etc) : pas d'antibiogramme phénotypique mais la détermination de la résistance à la clarithromycine et à l'amikacine par méthode génotypique est indispensable. Conclusion de l'analyse en cas de sensibilité génotypique aux macrolides et aux aminosides : « En l'absence d'antécédent de traitement, le profil de sensibilité est stéréotypé et ne nécessite pas d'être contrôlé par un antibiogramme (Brown-Elliott, J Clin Microbiol, 2013 Nov 51(10) : 3389-3394), mais, l'antibiogramme génotypique est en faveur d'une sensibilité aux macrolides et à l'amikacine (Mougari, J. Antimicrob Chemother. 2017 Jun 1;72(6):1669-1677). Un traitement peut être proposé selon les recommandations internationales (Am J Respir Crit Care Med. 2007 Feb 15;175(4):367-416. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases, Haworth, Thorax, 2017 Nov, vol72., Floto, Thorax 2016 Janv.71(1) »(Brown-Elliott et al., 2013; Floto et al., 2016; Haworth et al., 2017a; Mougari et al., 2017).
- **en l'absence d'antécédent de traitement, mais terrain à risque** (mucoviscidose, transplantation d'organe solide, immunodépression sévère, etc) : la réalisation d'un antibiogramme phénotypique est indispensable.

- en présence d'antécédent de traitement par au moins l'une des familles d'antibiotiques utilisée pour le traitement ( $\geq 1$  mois) : la réalisation d'un antibiogramme phénotypique est indispensable,
- pour un patient traité pour une infection à *M. abscessus*, *M. massiliense*, *M. bolletii*, la réalisation d'un antibiogramme phénotypique est recommandée lorsque les cultures sont positives sous traitement après :
  - o  $\geq 3$  mois en cas d'infection disséminée,
  - o  $\geq 6$  mois en cas d'infection chronique.

Liste standard	Liste complémentaire
Amikacine Cefoxitine Clarithromycine <sup>μ</sup> Imipénème <sup>§</sup> Tigécycline	Méropénème <sup>§</sup> Linézolide

\*bien que des concentrations critiques soient proposées par le CLSI pour la moxifloxacine, la ciprofloxacine, la doxycycline, la minocycline et le triméthoprim/sulfaméthoxazole, elles n'ont pas été retenues car elles sont situées au milieu de la distribution des CMI des souches sauvages (Mougari et al., 2016).

<sup>μ</sup> le résultat obtenu pour la clarithromycine est extrapolable à l'azithromycine.

<sup>§</sup> le résultat obtenue pour l'imipénème ou le méropénème n'est pas extrapolable à l'értapénème.

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Notes
	S ≤	I	R >	
Amikacine	16	32	32	En cas de résistance à l'amikacine <b>sans</b> antécédent de traitement ni mutation du gène <i>rrs</i> : le résultat phénotypique doit être contrôlé. En cas de confirmation de la résistance phénotypique : transmettre la souche au CNR-MyRMA pour investigations complémentaires. <b>Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien avant contrôle.</b>

AZAY mycobactéries – groupe antibiogramme – version diffusée le 27/05/2019

Clarithromycine	2	4	4	<p>La lecture des CMI's doit être réalisée après 14 jours d'incubation pour dépister la résistance inductible de type <i>erm41</i>*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lecture précoce pour la détection de la résistance acquise (dès positivité du témoin positif sans antibiotique vers J3-J4) : à confronter à l'étude du gène <i>rrl</i></li> <li>- lecture tardive pour la détection de la résistance inductible (augmentation de la CMI entre J3 et J14).</li> </ul> <p>En cas de résistance à la clarithromycine à la première lecture sans mutation du gène <i>rrl</i> le résultat phénotypique doit être contrôlé. En cas de confirmation de la résistance phénotypique : transmettre la souche au CNR-MyRMA pour investigations complémentaires. <b>Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien avant contrôle.</b></p>
Imipénème	4	8-16	16	
Méropénème	4	8-16	16	
Linézolide	8	16	16	
Tigécycline	1	-	1	Concentration critique du CA-SFM 2018 et distribution des souches sauvages de <i>M. abscessus</i> (Mougari et al., 2016)

#### **Propositions de conclusions à joindre aux résultats d'antibiogramme de *M. abscessus***

- **en cas de sensibilité à la clarithromycine (*M. massiliense*):** « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour des souches sauvages de cette espèce, en particulier sensibilité à la clarithromycine (*erm41* massiliense) et à la tigécycline, et sensibilité modérée à la cefoxitine, l'imipénème et à l'amikacine. A noter : résistance naturelle à la tobramycine. »
- **en cas de sensibilité à la clarithromycine (*M. abscessus erm41 C28*):** « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour des souches sauvages de cette espèce, en particulier sensibilité à la clarithromycine (*erm41 abscessus C28*) et à la tigécycline, et sensibilité modérée à la cefoxitine, l'imipénème et à l'amikacine. A noter : résistance naturelle à la tobramycine. »

- **en cas de résistance inductible à la clarithromycine (*M. bolletii*):** « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour des souches sauvages de cette espèce, en particulier résistance inductible à la clarithromycine (*erm41 bolletii*), sensibilité la tigécycline, et sensibilité modérée à la cefoxitine, l'imipénème et à l'amikacine. A noter : résistance naturelle à la tobramycine. »
- **en cas de résistance inductible à la clarithromycine (*M. abscessus erm41 T28*):** « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour des souches sauvages de cette espèce, en particulier résistance inductible à la clarithromycine (*erm41 abscessus T28*), sensibilité la tigécycline, et sensibilité modérée à la cefoxitine, l'imipénème et à l'amikacine. A noter : résistance naturelle à la tobramycine. »
- **En cas de résistance acquise à la clarithromycine (mutation du gène *rrl*) :** « Souche résistante à la clarithromycine, mais sensible à la tigécycline et modérément sensible à la cefoxitine, l'imipénème et à l'amikacine. A noter : résistance naturelle à la tobramycine. ».

**G. Mycobactéries du complexe *chelonae* (comprend les espèces : *M. chelonae*, *M. franklinii*, *M. immunogenum*, *M. salmoniphylum*, *M. saopolense*).**

Les valeurs critiques ont été proposées par le CLSI pour les espèces les plus courantes du complexe *M. chelonae*, et sont proposées par extrapolation pour l'ensemble du complexe.

Méthode par microdilution en plaque 96 puits (RAPMYCO®).

Milieu de culture : milieu liquide Mueller-Hinton. CAMHB sans OADC.

Inoculum : 0,5 Mc Farland.

Incubation : atmosphère normale, 30+/-2°C, 3 à 5 jours (lecture à répéter à 14 jours pour la clarithromycine).

Contrôle qualité : *M. peregrinum* ATCC 700686 (ou à défaut : *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. faecalis* ATCC 29212).

**Indications de réalisation d'un antibiogramme : dans tous les cas, lorsque les critères d'infections sont réunis et qu'un traitement est envisagé.**

NB : à noter que la spectrométrie de masse et certains coffrets d'identification moléculaire (GenoType Mycobacterium CM® ; GenoType Mycobacterium AS® (Hain)) ne permettent pas l'identification précise de *M. chelonae* (le seul coffret commercialisé permettant l'identification précise de *M. chelonae* est le coffret GenoType NTM-DR®).

Liste standard	Liste complémentaire
Clarithromycine <sup>u</sup> Tobramycine	Doxycycline Imipénème <sup>s</sup> Linézolide Méropénème <sup>s</sup> Minocycline Tigécycline Triméthoprim / sulfaméthoxazole (TMP/SMX)

<sup>u</sup> le résultat obtenu pour la clarithromycine est extrapolable à l'azithromycine.

<sup>s</sup> le résultat obtenu pour l'imipénème ou le méropénème n'est pas extrapolable à l'értapénème.

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Notes
	S ≤	I	R >	
Clarithromycine	2	4	4	<i>M. chelonae</i> est dépourvu de gène <i>erm</i> et est naturellement sensible à la clarithromycine. En cas de résistance à la clarithromycine à la première lecture sans mutation du gène <i>rrl</i> le résultat phénotypique doit être contrôlé. En cas de confirmation de la résistance phénotypique : transmettre la souche au CNR-MyRMA pour investigations complémentaires. <b>Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien avant contrôle.</b>
Doxycycline	1	2-4	4	
Imipénème	4	8-16	16	
Linézolide	8	16	16	
Méropénème	4	8-16	16	

AZAY mycobactéries – groupe antibiogramme – version diffusée le 27/05/2019

Minocycline	1	2-4	4	
Tigécycline	1	-	1	Concentration critique extrapolée de <i>M. abscessus</i> en cohérence avec la distribution des souches sauvages de <i>M. chelonae</i> (données CNR Mycobactéries non publiées, (Cavusoglu et al., 2012))
Tobramycine	2	4	4	En cas de résistance à la tobramycine sans mutation du gène <i>rrs</i> le résultat phénotypique doit être contrôlé. En cas de confirmation de la résistance phénotypique : transmettre la souche au CNR-MyRMA pour investigations complémentaires. <b>Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien avant contrôle.</b>
Triméthoprim/sulfaméthoxazole	2/38	-	2/38	

**Propositions de conclusions à joindre aux résultats d'antibiogramme de *M. chelonae* :**

- **en cas de sensibilité à la clarithromycine et à la tobramycine:** « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour des souches sauvages de cette espèce, en particulier sensibilité à la clarithromycine, à la tobramycine (mais résistance naturelle à l'amikacine) et à la tigécycline ; et sensibilité modérée à l'imipénème et au linézolide. »,
- **souche résistante à la clarithromycine :** « Souche résistante à la clarithromycine, mais sensible à la tobramycine (mais résistance naturelle à l'amikacine) et la tigécycline, et modérément sensible à l'imipénème et au linézolide. ».

## Références :

Aubry, A., Jarlier, V., Escolano, S., Truffot-Pernot, C., and Cambau, E. (2000). Antibiotic susceptibility pattern of *Mycobacterium marinum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* *44*, 3133–3136.

Aubry, A., Chosidow, O., Caumes, E., Robert, J., and Cambau, E. (2002). Sixty-three cases of *Mycobacterium marinum* infection: clinical features, treatment, and antibiotic susceptibility of causative isolates. *Arch. Intern. Med.* *162*, 1746–1752.

Bakuła, Z., Modrzejewska, M., Pennings, L., Proboszcz, M., Safianowska, A., Bielecki, J., van Ingen, J., and Jagielski, T. (2018). Drug Susceptibility Profiling and Genetic Determinants of Drug Resistance in *Mycobacterium kansasii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* *62*.

Banks, J., Hunter, A.M., Campbell, I.A., Jenkins, P.A., and Smith, A.P. (1984). Pulmonary infection with *mycobacterium xenopi*: review of treatment and response. *Thorax* *39*, 376–382.

Brown, B.A., Wallace, R.J., Onyi, G.O., De Rosas, V., and Wallace, R.J. (1992). Activities of four macrolides, including clarithromycin, against *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, and *M. chelonae*-like organisms. *Antimicrob. Agents Chemother.* *36*, 180–184.

B. A. Brown-Elliott, K. A. Nash, et R. J. Wallace, « Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 25, no 3, p. 545-582, juill. 2012.

Brown-Elliott, B.A., Iakhiaeva, E., Griffith, D.E., Woods, G.L., Stout, J.E., Wolfe, C.R., Turenne, C.Y., and Wallace, R.J. (2013). In vitro activity of amikacin against isolates of *Mycobacterium avium* complex with proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates. *J. Clin. Microbiol.* *51*, 3389–3394.

Cavusoglu, C., Gurpinar, T., and Ecemis, T. (2012). Evaluation of antimicrobial susceptibilities of rapidly growing mycobacteria by Sensititre RAPMYCO panel. *New Microbiol.* *35*, 73–76.

Chazel, M., Marchandin, H., Keck, N., Terru, D., Carrière, C., Ponsoda, M., Jacomo, V., Panteix, G., Bouzinbi, N., Bañuls, A.-L., et al. (2016). Evaluation of the SLOMYCO Sensititre<sup>®</sup> panel for testing the antimicrobial susceptibility of *Mycobacterium marinum* isolates. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* *15*, 30.

CLSI 2011, Wayne, PA Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae and other aerobic actinomycetes. Clinical Laboratory Standards Institute document M24-A2, vol 31, no 5 Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.

CLSI 2018, Gail L. Woods, MD (2018). Performance Standards for Susceptibility Testing of Mycobacteria, *Nocardia* spp., and Other Aerobic Actinomycetes, 1st Edition. CLSI Standard M62.

CLSI 2018, Gail L. Woods, MD (2018). Susceptibility Testing of Mycobacteria, *Nocardia* spp., and Other Aerobic Actinomycetes, 3rd Edition, CLSI Standard M24.

Deshpande, D., Srivastava, S., Meek, C., Leff, R., Hall, G.S., and Gumbo, T. (2010). Moxifloxacin Pharmacokinetics/Pharmacodynamics and Optimal Dose and Susceptibility Breakpoint Identification for Treatment of Disseminated *Mycobacterium avium* Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* *54*, 2534–2539.

Floto, R.A., Olivier, K.N., Saiman, L., Daley, C.L., Herrmann, J.-L., Nick, J.A., Noone, P.G., Bilton, D., Corris, P., Gibson, R.L., et al. (2016). US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax* *71*, i1–i22.

AZAY mycobactéries – groupe antibiogramme – version diffusée le 27/05/2019



Gordon Huth, R., Brown-Elliott, B.A., and Wallace, R.J. (2011). *Mycobacterium mageritense* pulmonary disease in patient with compromised immune system. *Emerg. Infect. Dis.* 17, 556–558.

Goswami, B., Narang, P., Mishra, P.S., Narang, R., Narang, U., and Mendiratta, D.K. (2016). Drug susceptibility of rapid and slow growing non-tuberculous mycobacteria isolated from symptomatics for pulmonary tuberculosis, Central India. *Indian J. Med. Microbiol.* 34, 442–447.

Griffith, D.E., Brown-Elliott, B.A., Langsjoen, B., Zhang, Y., Pan, X., Girard, W., Nelson, K., Caccitolo, J., Alvarez, J., Shepherd, S., et al. (2006). Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174, 928–934.

Griffith, D.E., Aksamit, T., Brown-Elliott, B.A., Catanzaro, A., Daley, C., Gordin, F., Holland, S.M., Horsburgh, R., Huitt, G., Iademaro, M.F., et al. (2007). An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 175, 367–416.

Haworth, C.S., Banks, J., Capstick, T., Fisher, A.J., Gorsuch, T., Laurenson, I.F., Leitch, A., Loebinger, M.R., Milburn, H.J., Nightingale, M., et al. (2017a). British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 72, ii1–ii64.

Haworth, C.S., Banks, J., Capstick, T., Fisher, A.J., Gorsuch, T., Laurenson, I.F., Leitch, A., Loebinger, M.R., Milburn, H.J., Nightingale, M., et al. (2017b). British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *BMJ Open Respir. Res.* 4, e000242.

Jenkins, P.A., Campbell, I.A., and Research Committee of The British Thoracic Society (2003). Pulmonary disease caused by *Mycobacterium xenopi* in HIV-negative patients: five year follow-up of patients receiving standardised treatment. *Respir. Med.* 97, 439–444.

Koh, W.-J., Jeon, K., Lee, N.Y., Kim, B.-J., Kook, Y.-H., Lee, S.-H., Park, Y.K., Kim, C.K., Shin, S.J., Huitt, G.A., et al. (2011). Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183, 405–410.

Litvinov, V., Makarova, M., Galkina, K., Khachatourians, E., Krasnova, M., Guntupova, L., and Safonova, S. (2018). Drug susceptibility testing of slowly growing non-tuberculous mycobacteria using slomyco test-system. *PLOS ONE* 13, e0203108.

Maurer, F.P., Pohle, P., Kernbach, M., Sievert, D., Hillemann, D., Rupp, J., Hombach, M., and Kranzer, K. (2018). Differential drug susceptibility patterns of *Mycobacterium chimaera* and other members of the *Mycobacterium avium*-intracellulare complex. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*

Mok, S., Rogers, T.R., and Fitzgibbon, M. (2017). Evaluation of GenoType NTM-DR Assay for Identification of *Mycobacterium chimaera*. *J. Clin. Microbiol.* 55, 1821–1826.

Mougari, F., Amarsy, R., Veziris, N., Bastian, S., Brossier, F., Berçot, B., Raskine, L., and Cambau, E. (2016). Standardized interpretation of antibiotic susceptibility testing and resistance genotyping for *Mycobacterium abscessus* with regard to subspecies and erm41 sequevar. *J. Antimicrob. Chemother.* 71, 2208–2212.

Mougari, F., Loiseau, J., Veziris, N., Bernard, C., Bercot, B., Sougakoff, W., Jarlier, V., Raskine, L., Cambau, E., and French National Reference Center for Mycobacteria (2017). Evaluation of the new GenoType NTM-DR kit for the molecular detection of antimicrobial resistance in non-tuberculous mycobacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 72, 1669–1677.

Pang, H., Li, G., Wan, L., Jiang, Y., Liu, H., Zhao, X., Zhao, Z., and Wan, K. (2015). In vitro drug susceptibility of 40 international reference rapidly growing mycobacteria to 20 antimicrobial agents. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 8, 15423–15431.

AZAY mycobactéries – groupe antibiogramme – version diffusée le 27/05/2019



Prammananan, T., Sander, P., Brown, B.A., Frischkorn, K., Onyi, G.O., Zhang, Y., Böttger, E.C., and Wallace, R.J. (1998). A single 16S ribosomal RNA substitution is responsible for resistance to amikacin and other 2-deoxystreptamine aminoglycosides in *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae*. *J. Infect. Dis.* *177*, 1573–1581.

Renvoisé, A., Brossier, F., Galati, E., Veziris, N., Sougakoff, W., Aubry, A., Robert, J., Cambau, E., Jarlier, V., and Bernard, C. (2015). Assessing Primary and Secondary Resistance to Clarithromycin and Amikacin in Infections Due to *Mycobacterium avium* Complex. *Antimicrob. Agents Chemother.* *59*, 7153–7155.

Schön, T., and Chryssanthou, E. (2017). Minimum inhibitory concentration distributions for *Mycobacterium avium* complex-towards evidence-based susceptibility breakpoints. *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.* *55*, 122–124.

Tanaka, E., Kimoto, T., Tsuyuguchi, K., Watanabe, I., Matsumoto, H., Niimi, A., Suzuki, K., Murayama, T., Amitani, R., and Kuze, F. (1999). Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* *160*, 866–872.

Tang, S.S., Lye, D.C., Jureen, R., Sng, L.-H., and Hsu, L.Y. (2015). Rapidly growing mycobacteria in Singapore, 2006-2011. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* *21*, 236–241.

Wallace, R.J., Dunbar, D., Brown, B.A., Onyi, G., Dunlap, R., Ahn, C.H., and Murphy, D.T. (1994). Rifampin-resistant *Mycobacterium kansasii*. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* *18*, 736–743.

Wallace, R.J., Meier, A., Brown, B.A., Zhang, Y., Sander, P., Onyi, G.O., and Böttger, E.C. (1996). Genetic basis for clarithromycin resistance among isolates of *Mycobacterium chelonae* and *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* *40*, 1676–1681.



## ANNEXES

**Annexe n°1 :** données de la littérature concernant la sensibilité aux antibiotiques, déterminée par méthode de microdilution, des différentes espèces du complexe *M. fortuitum* (Tang et al. CMI 2015 ;21 :236-241; Goswani et al. Indian J Med Microbiol 2016 ;34 :442-447 ;Brown et al. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:180-84; Gordon et al. Emerg Infect Dis 2011 ;17 :556-8 ; Pang et al. Int J Clin Exp Med 2015; 8:15423-31).(Brown et al., 1992; Gordon Huth et al., 2011; Goswami et al., 2016; Pang et al., 2015; Tang et al., 2015)

Espèce	CMI mg/L ( <sup>n</sup> souches si n>1)									
	Amikacine	Imipénème	Méropénème	Cipro-	Moxiflo	Doxycycline	Tigécycline	Clarithro	Linézolide	SMX
Complexe <i>fortuitum</i>	<0,5- >128 <sup>115</sup>	1-32 <sup>85</sup>		<0,12->4 <sup>113</sup>	0,25-0,5 <sup>40</sup>	<0,12->32 <sup>101</sup>		0,12->16	1->64	<4,75->8
<i>M. boenickei</i>	0,5		0,5	0,25	0,06	16	0,03	16	8	4
<i>M. brisbanense</i>	0,13		4	0,25	0,06	4	0,13	0,13	0,5	4
<i>M. fortuitum</i>	0,25		4	<0,03	<0,03	0,03	0,5	0,25-4		
<i>M. houstonense</i>										
<i>M. mageritense</i>	<1-32	<0,5-8		<0,25-0,5		0,25->64	<0,03-0,12	1->64	<2-16	<2-32
<i>M. peregrinum</i>								<0,06-0,5 <sup>6</sup>		
<i>M. porcinum</i>	0,5		4	0,25	0,06	16	0,06	2	8	4
<i>M. senegalense</i>	0,5		2	4	0,13	0,06	0,03	0,13	1	16
<i>M. septicum</i>	0,13		16	0,06	0,06	8	1	1	1	1
<i>M. setense</i>	0,5		0,25	0,06	0,03	>32	0,13	4	4	>256

SMX, sulfaméthoxazole