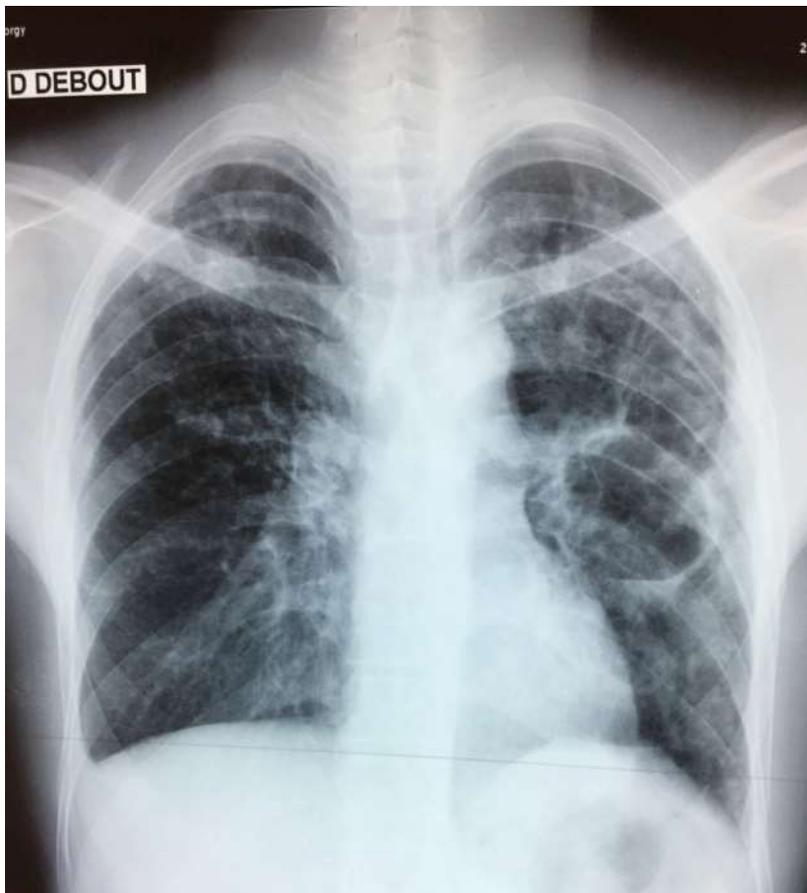


# Giorgi 26 ans

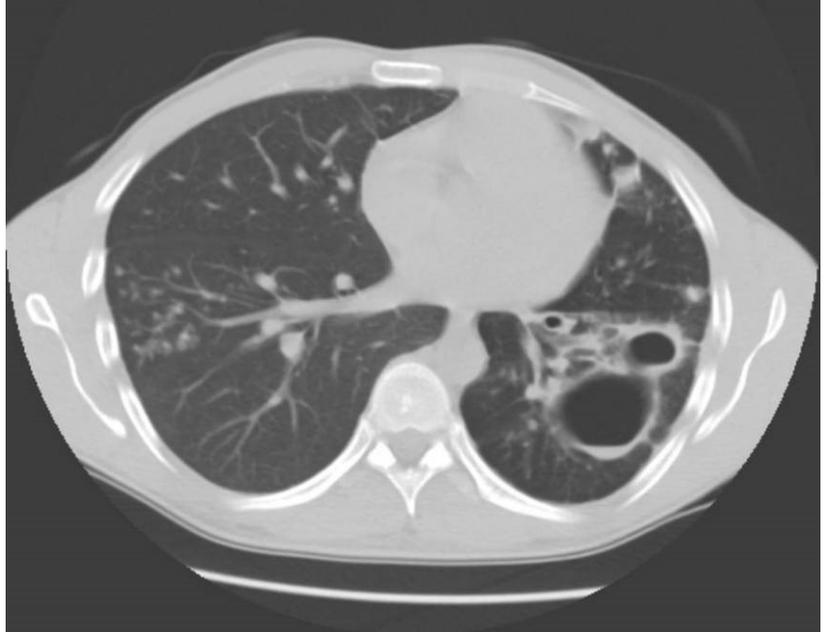
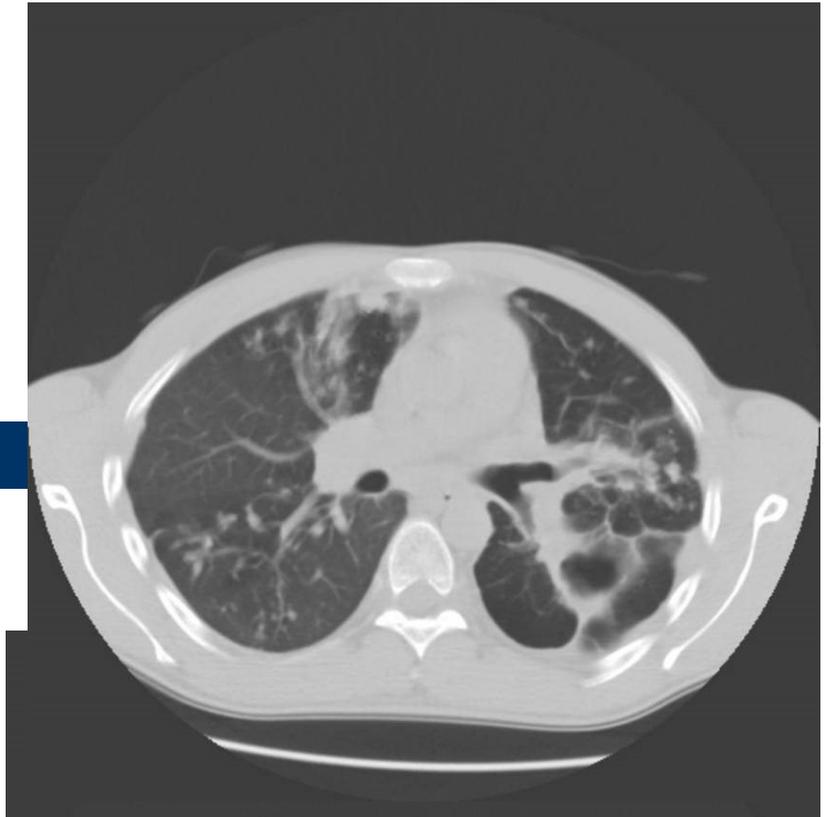
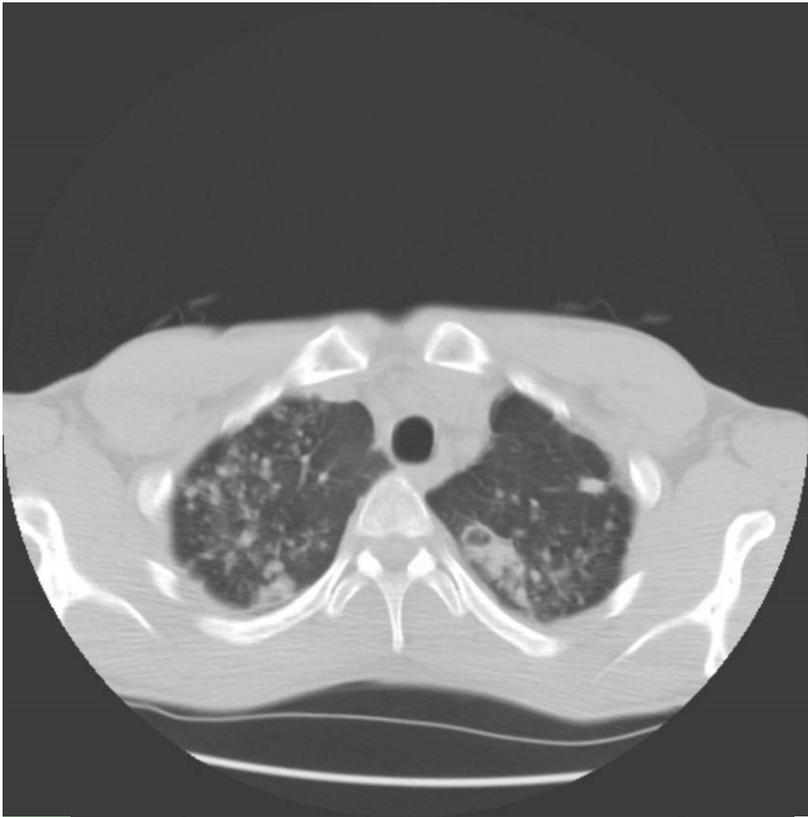
- Antécédents

- Géorgien, marié 1 enfant de 2 ans BS
- Hospitalisé dans la semaine qui suit son arrivée en France
- Tuberculose pulmonaire
  - 2003 : traitement probable, pyrazinamide, ETB, INH, RF - 6 mois ? Observance et suivi impossible à déterminer
  - 2005 : rechute de la tuberculose pulmonaire, même traitement + streptomycine (?)
  - Fin 2008 : rechute, pas de données sur le traitement reçu, mais intolérance médicamenteuse importante ayant amené l'arrêt du traitement

# Clinique Mr G 25 ans



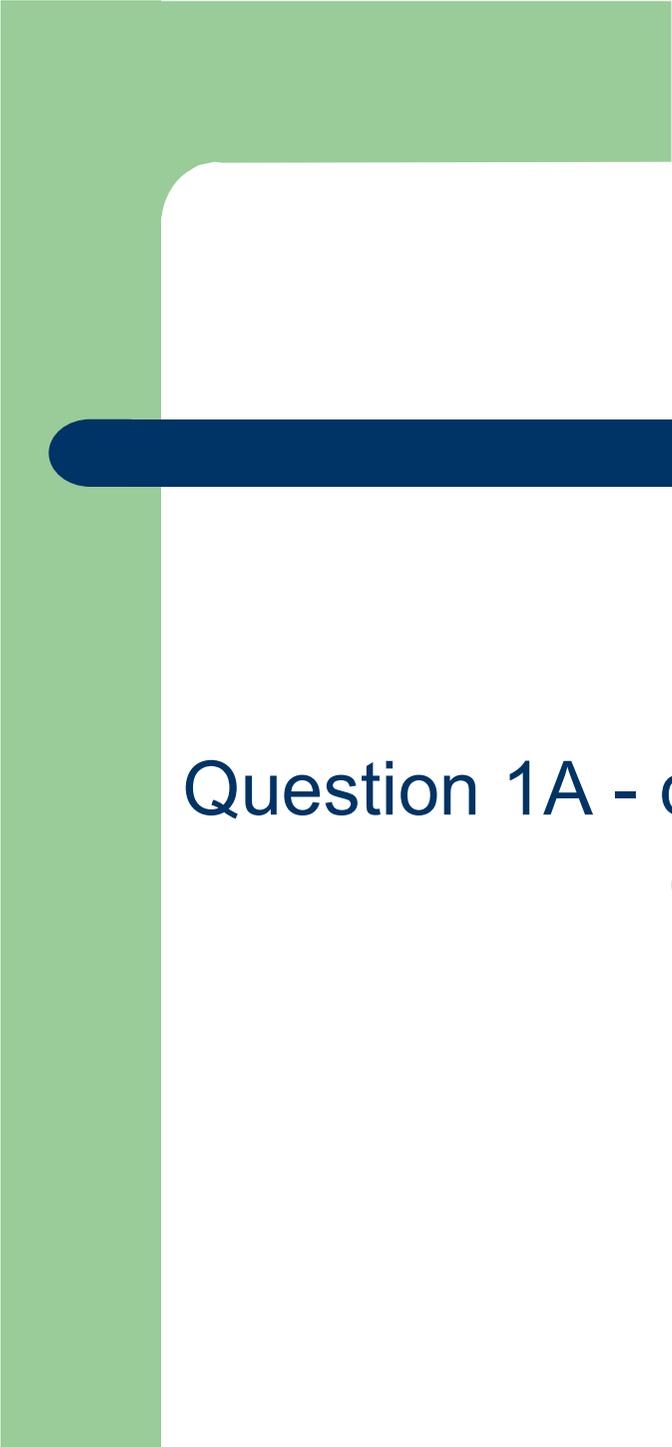
- altération globale de EG, 45 kg/1m80, BMI = 16
- Toux + crachats muco purulents
- Dyspnée importante + polypnée = 31/min
- Tachycarde = 110/min, régulier
- Température = 38,2° C



# Résultats Biologiques

- BAAR au direct dans les crachats
- CAT ? - Quel traitement ?





Question 1A - quels examens complémentaires demandez-vous ?

## Question 1A - quels examens complémentaires demandez-vous ?

- 2 échecs de traitement de la tuberculose sans sonnées sur l'observance, mais mauvaise tolérance du 2<sup>e</sup> traitement
- Forte suspicion de tuberculose MDR (ou XDR ? )
  - Taux de MDR en Géorgie en 2010, 9 à 12 %
- Demande de recherche de mutation à la rifampicine (gène rpoB) : GenXpert
- Mise en culture rapide pour faire antibiogramme
- Envoi de la souche au CNR si MDR pour compléter l'étude de résistance par biologie moléculaire

# Définitions

- La tuberculose multi-résistante (MDR)
  - *M. tuberculosis* résistant à l'isoniazide et la rifampicine,
- Tuberculose ultrarésistante (XDR),
  - *M. tuberculosis* est également résistantes à un médicament de la classe des fluoroquinolones et à un antituberculeux injectable de deuxième ligne (capréomycine, amikacine, kanamycine)

- Après contact avec Tbilissi, nous apprenons que le traitement qui avait été donné à Giorgi était Cyclosporine, Ofloxacine, Capréomycine, PAS, Ethionamide, et clofazimine du fait d'une tuberculose multi-résistante. La clofazimine avait été arrêtée rapidement du fait d'intolérance
- Aucune donnée sur l'observance, mais nombreux effets secondaires et pas d'amélioration clinique, ce qui l'a conduit à émigrer en France chez une connaissance à Angers

**Modifier vous votre traitement initial ?**

- 1 – certitude de la multi-résistance
  - Sur GenXpert et biologie moléculaire (RF et INH)
  - Sur les données de Tbilissi
  - Sur l'inefficacité du traitement (observance)
- 2 – La règle : donner au moins 4 antituberculeux auquel le BK est sensible
  - Soit au moins 4 qu'il n'a pas reçu

# Les antituberculeux « de réserve »

- catégorie 1 : première ligne
  - pyrazinamide, éthambutol ;
- catégorie 2 :
  - aminosides (amikacine, kanamycine, capréomycine)
- catégorie 3 :
  - fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine)
- catégorie 4 : bactériostatique
  - éthionamide-prothionamide, cyclosérine, acide para-amino-salicylique (PAS), terizidone
- catégorie 5 : efficacité pas bien établie
  - carbapénème (imipénème ou méropénème) associé à amoxicilline/acide clavulanique, thiacétazone, clofazimine ;
- catégorie 6 : antituberculeux réservés aux formes les plus résistantes
  - linézolide, bédaquiline, délamanide

# Discussion Mr G.

- Isoler, chambre à pression négative (suspicion de MDR au moins) + masque FFP2 + SAS si possible
- Communiquer avec le patient
- Traitement habituel ?
- Suspicion de MDR sur
  - Echec clinique de deux lignes de traitement
  - et BAAR au direct
  - Et Provenance (Géorgie 6 à 10 % MDR à l'époque)

—————→ **Comment confirmer ?**

- Traitement non reçu ?

# Conditions d' hospitalisation

- Reco SFHH, isolement air
- Maîtrise de l' air
  - chambre à pression négative ou, à défaut, chambre individuelle « porte maintenue fermée » avec un taux de renouvellement de l' air d' au moins 6 volumes/heure]
  - SAS si possible
- Visiteurs, soignants
  - Port d' un appareil de protection respiratoire de classe FFP2
- Déplacements
  - Très limités, port d' un masque chirurgical par le malade, couvrant bouche et nez
- Personnel soignant formé, EOHH prévenu

## Mr G 26 ans

- Traitement proposé :
  - Moxifloxacine 400 mg,
  - linézolide 600 mg,
  - amikacine 500 mg tous les 48 hr,
  - PAS 5g x2,
  - pyrazinamide 1,5 g,
  - cyclosérine

- Aujourd' hui
  - Moxifloxacine 400 mg,
  - linézolide 600 mg,
  - amikacine 500 mg tous les 48 hr,
  - Bedaquiline
  - pyrazinamide 1,5 g
  - cyclosérine

# Mr G 26 ans

- Tolérance du traitement difficile
  - Troubles digestifs importants, nausées, quelques vomissements, douleurs abdominales
- Perturbation du bilan hépatique
  - Elévation rapide des transaminases ASAT à 7 fois la normale (J15) , ALAT à 10 fois la normale,
  - $\gamma$ GT = 510 UI, bilirubine normale et ph. Alcalines = 1,3 la normale,
  - lipasémie normale
- Pas de modification de l' hémogramme
- CPK à 1,5 fois la normale
- Acide lactique = 1,5 mmol/l
- ECG : normal



Attitude ?

## Mr G 26 ans

- Arrêt pyrazinamide et PAS
- Traitement proposé
  - Linézolide 600 mg
  - amikacine 500 mg tous les 48 hr,
  - Imipénème cilastatine 1g x 3 +
  - Amoxiclav 1g x 3 à la fin de la perfusion d'imipénème
  - Cycloserine
  - Moxifloxacine 400 mg

# Retour de l'antibiogramme moléculaire

	géo	pheno		géo	pheno
INH	Kat G, S315T, Inh A	R	OF	GyrA D94G Gyr B S	R
RP	rpoB S531 L	R	MXF	GyrA D94G Gyr B S	R
PZA	pncA 405 delc	R	PZA	pncA 405 delc	R
AMK	rrs S	S	ETH	EthA G78D Eth R	S
KAN	rrs S	R	PAS		S
CAP	Rrs S	R	CYC		R
			LNZ		S

## Mr G 26 ans

- Traitement proposé
  - Linézolide 600 mg
  - amikacine 500 mg tous les 48 hr,
  - Imipénème cilastatine 1g x 3 +
  - Amoxiclav 1g x 3 à la fin de la perfusion d'imipénème
  - PAS 5gx2
  - Ethionamide
  - Demande de bédaquiline en ATU nominative ?

# Surveillance

- évaluer la réponse au traitement par
  - un suivi clinique (quotidien initialement)
  - radiologique (au minimum mensuel initialement, TDM initial, levée de l'isolement et tous les 6 mois)
  - un suivi bactériologique (10-15j tant que BAAR + au direct) avec culture systématique, puis si 2 séries de cultures négative, suivi bactériologique au minimum trimestriel jusqu'à la fin du traitement
- Évaluer l'observance et prévenir et traiter les

# Surveillance : Tolérance

- Recherche notamment de polynévrite des membres inférieurs ;
- biologie :
  - hémogramme, ionogramme, créatinémie, glycémie, albuminémie, bilan hépatique, temps de Quick, bilan thyroïdien (si utilisation de PAS ou éthionamide), lactates veineux (si linézolide), lipase, créatine-kinase (si bédaquiline) ;
- ECG (au moins une fois la semaine, bédaquiline) ,
- Audiogramme, etc ..

# Mr G 26 ans, évolution

- A J30 de ce traitement
  - BAAR + au direct (et en culture à J15 en milieu liquide)
  - Apparition de douleurs musculaires importantes, polypnée, tachycarde
    - CPK = 300 UI, Acide lactique = 3,8 mmol/l, neutropénie 600/mm<sup>3</sup>
  - Découverte d'une cardiomyopathie dilatée avec FES VG = 30 %
    - Traitement vitaminique + sélénium



Attitude ?

## Mr G 26 ans, évolution (2)

- Arrêt linezolide jusqu'à retour à la normale de l'acide lactique et CPK
- Commande TMC 207
  - Malgré la cardiopathie .....
- Poursuite du traitement
- Sélénium, vitamines, diurétiques, B-bloquant
- Remise sous linézolide demi-dose à J15
- Surveillance ECG (Qtc)/ semaine

## Mr G 26 ans, évolution (3)

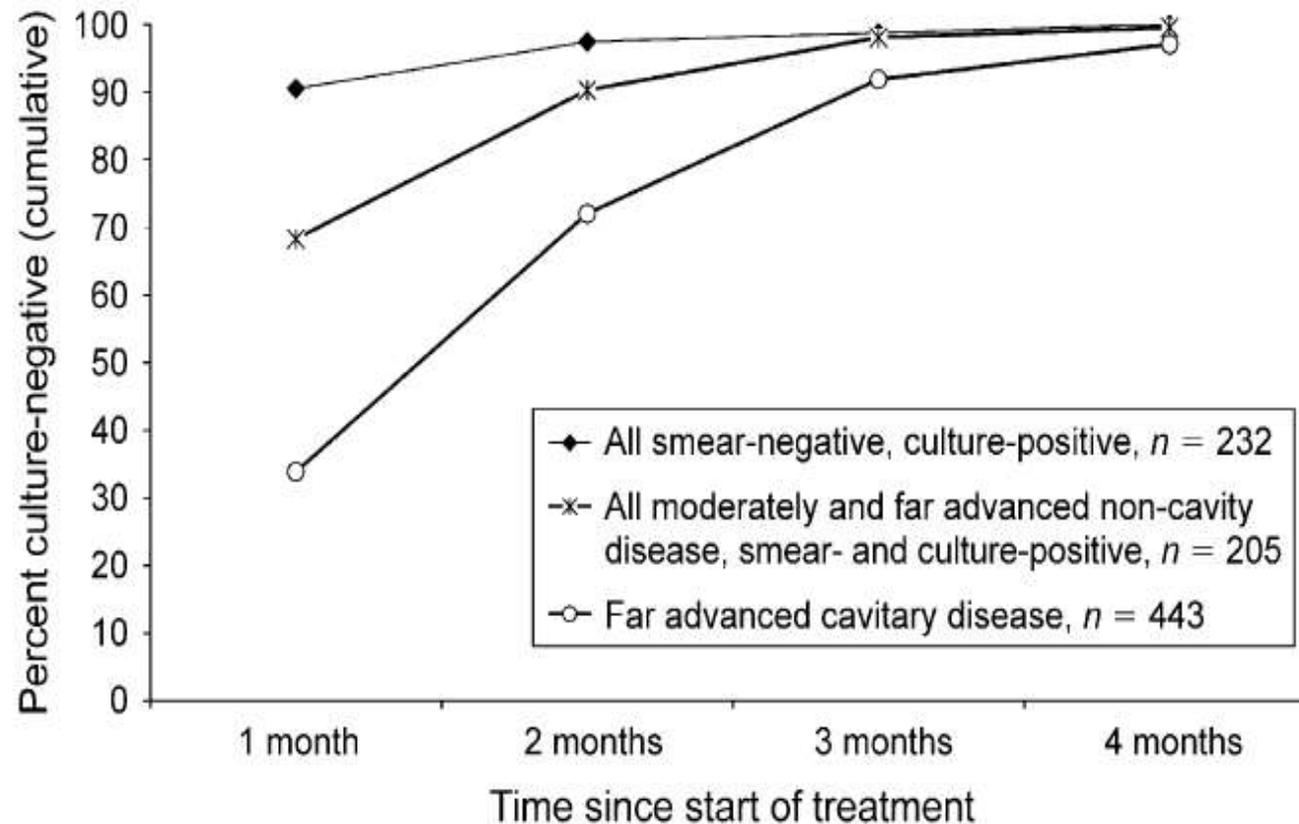
- J 30 de TMC 207 : BAAR + direct, cultures positives J32



Attitude ?

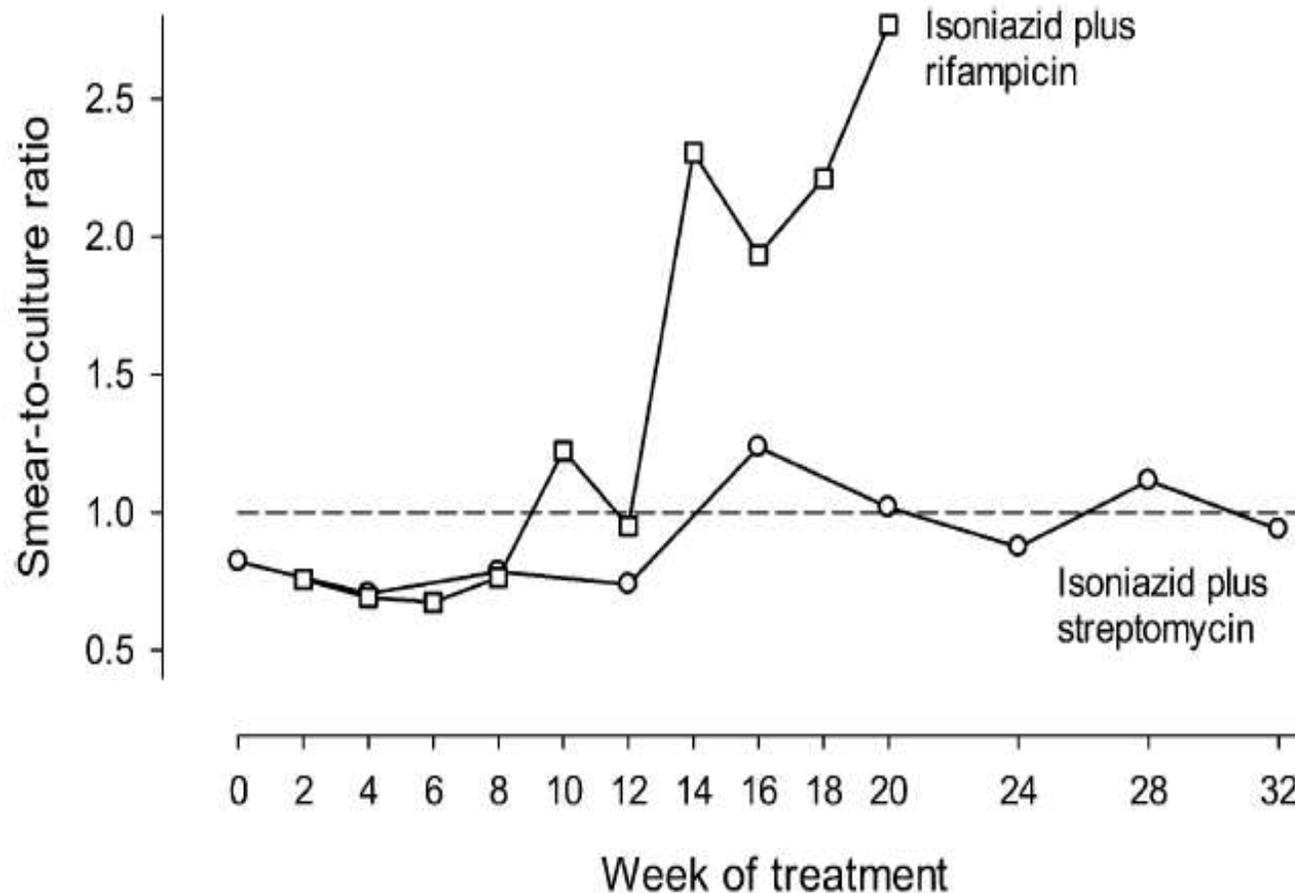


# Vitesse de stérilisation des prélèvements respiratoires



**Figure 5.2** Culture conversion in initially culture-positive pulmonary tuberculosis, by type and severity of disease. (Data from Damien Foundation Bangladesh cohort, 1994–2007.)

## Ces 'BAAR' persistants peuvent-ils être des BK morts ?



**Figure 13.1** Smear-to-culture ratio during chemotherapy according to treatment regimen in U.S. Public Health Service clinical trials. (Data from Newman et al. and Mount and Ferebee.)

## Mr G 26 ans, évolution (4)

- Pneumectomie gauche
- Ultérieurement BAAR négatifs au direct, culture négative
- Poursuite du traitement 18 mois après pneumectomie



*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 7, 2008

VOL. 359 NO. 6

Comprehensive Treatment of Extensively Drug-Resistant  
Tuberculosis

Carole D. Mitnick, Sc.D., Sonya S. Shin, M.D., Kwonjune J. Seung, M.D., Michael L. Rich, M.D.,

- 810 patients, données provenant de 45 pays
- 651 patients ont un antibiogramme
  - 603 MDR
  - 48 XDR

# Réponse au traitement anti tuberculeux

**Table 4.** Response and Time to Response According to Type of Resistance at Beginning of Individualized Treatment Regimen.

Outcome	XDR Tuberculosis (N=48)	MDR Tuberculosis (N=603)	Effect Estimate and P Value*
<b>Response at end of treatment</b>			
Good outcome — no. (%)	29 (60.4)	400 (66.3)	
Cured	29 (60.4)	395 (65.6)	
Completed†	0 (0.0)	5 (0.8)	
Poor outcome — no. (%)	19 (39.6)	198 (32.8)	OR, 1.32; 95% CI, 0.72–2.42; P=0.36
Defaulted‡	3 (6.2)	62 (10.3)	
Treatment failed§	5 (10.4)	13 (2.1)	
Died	11 (22.9)	123 (20.4)	
<b>Time to interim response and to response at end of treatment — median (95% CI)</b>			
No. of days to culture conversion	90 (57–115)	61 (59–67)	HR, 0.63; 95% CI, 0.45–0.89; P=0.008
No. of months to cure	26.0 (24.6–27.8)	24.8 (24.5–25.2)	HR, 0.83; 95% CI, 0.56–1.21; P=0.33

# Intervention chirurgicale et tuberculose XDR

**Table 3. Hospitalization and Resective Thoracic Surgery among Patients with XDR Tuberculosis.\***

Characteristic	Value
Patients hospitalized during individualized treatment regimen — no./total no. (%)	11/48 (22.9)
No. of days of hospitalization during individualized treatment regimen — median (interquartile range)	14 (5–54)
Patients undergoing surgical resection during individualized treatment regimen — no./total no. (%)	7/48 (14.6)
Type of surgery — no. (%)	
Lobectomy	5 (10.4)
Pneumonectomy	1 (2.1)
Cavitary resection	1 (2.1)
No. of months from treatment initiation to surgery — median (interquartile range)	11.6 (7.1–24.1)
Patients with positive sputum culture at surgery — no. (%)	3 (42.9)
No. of months of treatment for patients undergoing surgery — median (interquartile range)	31.2 (25.1–57.9)
Patients undergoing surgery who subsequently died or whose treatment failed — no. (%)	2 (28.6)

## Mr G 26 ans, évolution (5)

- Mais à 8 mois après pneumectomie
  - Douleurs intenses thoraciques droite, fièvre, hémoptysies
  - BAAR négatif LBA, 2 hémocultures + *candida parapsilosis*

# Evolution 2013 1 ½ an arrêt TT

