

# Enjeux de la TB MDR en 2016



Dr Marie JASPARD,  
Pr Eric Caumes  
GH Pitié-Salpêtrière,  
University Pierre et  
Marie Curie, Paris,  
France

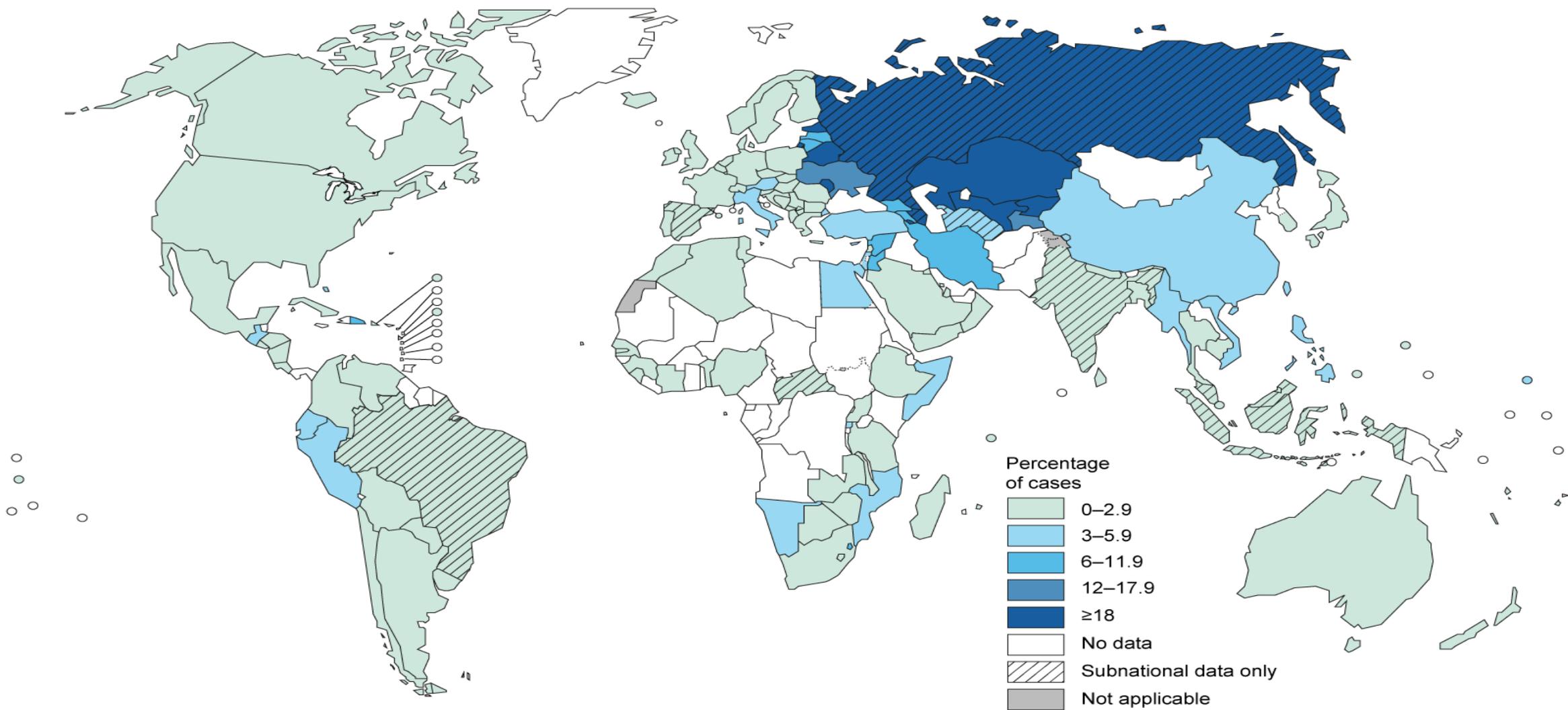
# WHO 2015

- Tuberculosis kills as many people as a jumbo jet crashing every hour, and makes more people ill daily than Ebola virus has made over the entire past decade
- Tuberculosis is mainly a social disease, inequity affecting poor people especially in resource-constrained regions

# Global tuberculosis report for 2014 (WHO 2015)

- 9,4 Million TB (480.000 MDR-TB)
- 1,5 Million Décès (190 000 MDR-TB)
- 1,2 Million TB/HIV (Africa +++)
- 3,3% nouveaux cas TB sont MDR
- 20% des cas TB avec atcd de TB sont MDR
- 9% des MDR sont XDR; 30% sont pré-XDR
- Evolution : TB = 86% CR (MDR-TB = 54-56%; XDR-TB = 27-40%)

## Percentage of new TB cases with multidrug-resistant tuberculosis\*



\* Figures are based on the most recent year for which data have been reported, which varies among countries.

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

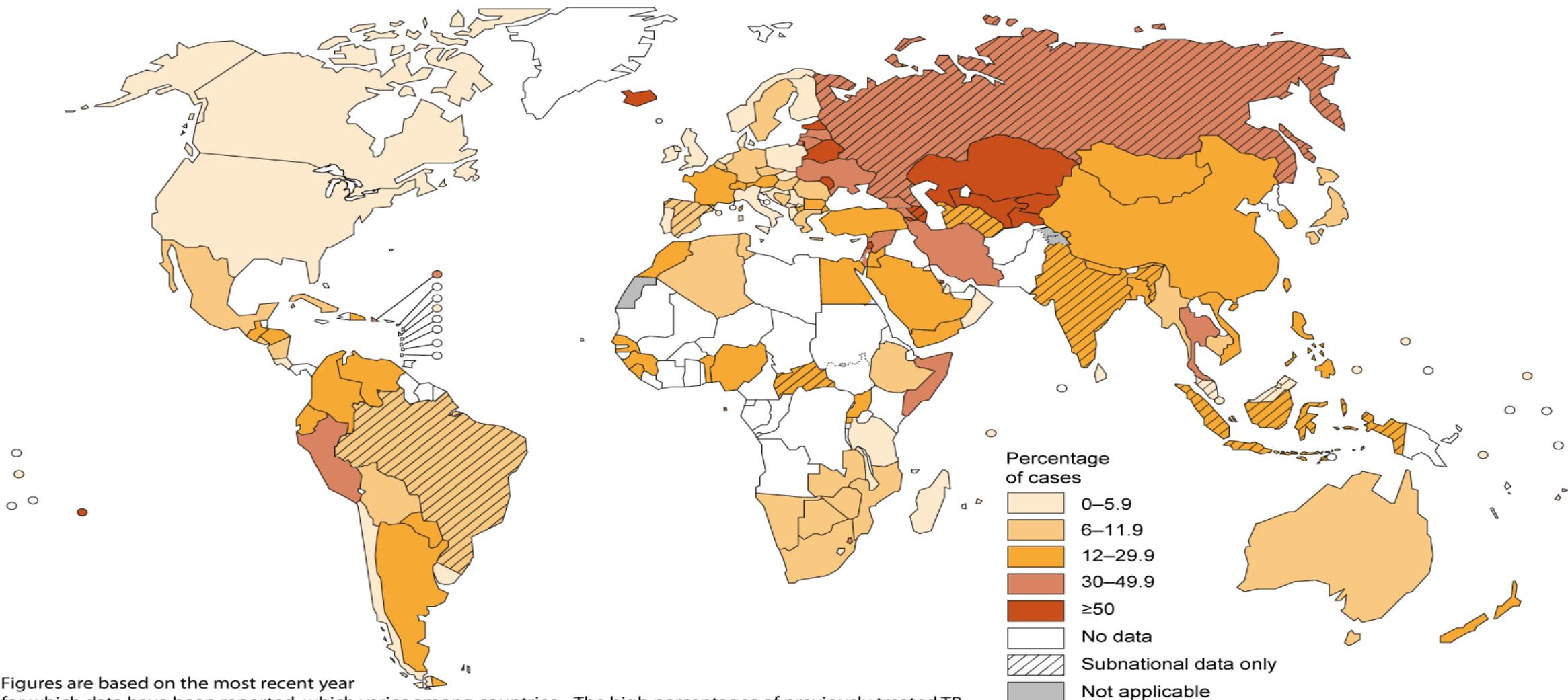
Data Source: *Global Tuberculosis Report 2013*. WHO, 2013.

© WHO 2013. All rights reserved.



World Health Organization

## Percentage of previously treated TB cases with multidrug-resistant tuberculosis\*



\* Figures are based on the most recent year for which data have been reported, which varies among countries. The high percentages of previously treated TB cases with MDR-TB in Bahrain, Bonaire – Saint Eustatius and Saba, Cook Islands, Iceland, Sao Tome and Principe, and Lebanon refer to only a small number of notified cases (< 10).

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

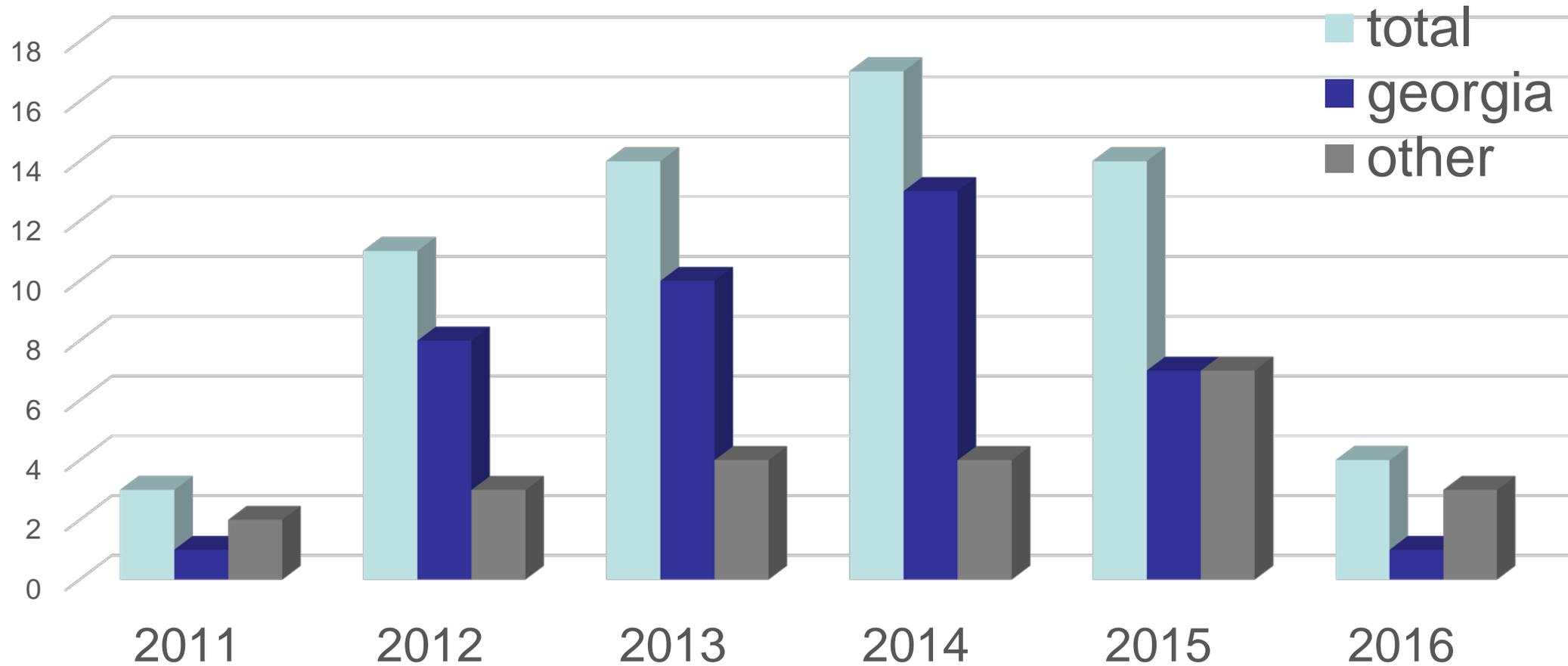
Data Source: *Global Tuberculosis Report 2013*. WHO, 2013.

© WHO 2013. All rights reserved.



**World Health Organization**

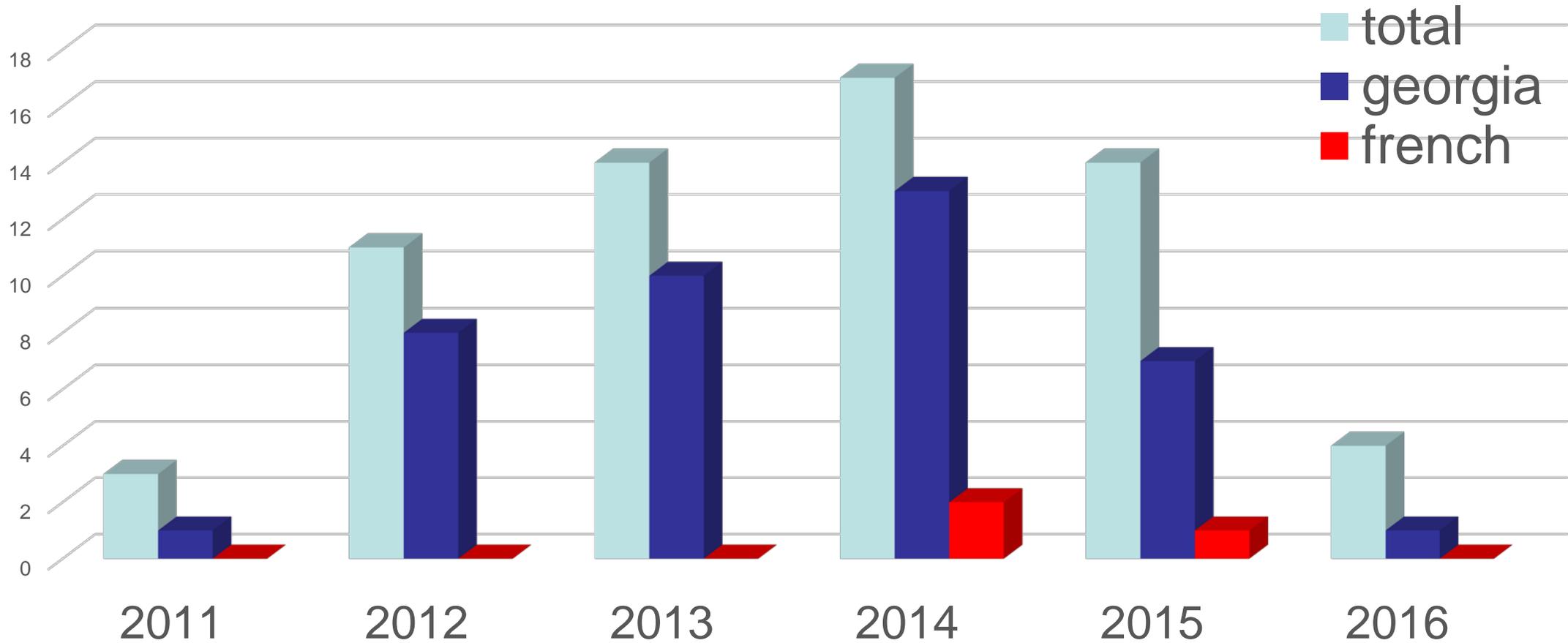
# 63 MDR/XDR TB, 2011-2016, PS hosp, with focus on imported cases (= 60) (Georgia 40/60; Eastern Europe 48/60)



# Countries of origin (other than Georgia) of Imported MDR/XDR TB

- Ivory Coast, Cameroon (2011)
- Armenia, Russia, India (2012)
- Algeria, Tchetchenia, Ukrain, Lettony (2013)
- Irak, Senegal (2014)
- Congo, China, Russia, Ukrain, Ivory Coast (2015)
- China, Tibet, Ukrain (2016)

# 63 MDR/XDR TB, 2011-2016, PS hosp, with focus on french cases (n=3)



HOSPITAL ACQUIRED = 2 / SHELTER ACQUIRED = 1

# 63 MDR/XDR TB at PS hosp: 3 autochthonous cases

- **Pt 1:** Rheumatology, INH/RIF for TST 6/2012; then adalidumab (2008-2011 – 10/2012-3/2014). 1st TB sign : March 2014

Index Pt : Georgian, 15 Nov 2013 – 15 Jan 2014. No possible encounter within the hospital but in the close hospital area

Lafeuille et. Al, Community transmission due to non compliance with isolation precaution. MMI 46(2016) 52-55

- **Pt 2:** HIV +; CD4: 650/mm<sup>3</sup>; VL < 20/ml; shared cigarettes with the index Pt at the entrance of our building
- **Pt 3:** contact in a homeless shelter with a XDR patient who was lost to follow up from PS

Prise en charge de la TB MDR en  
2016

# Circuit du patient

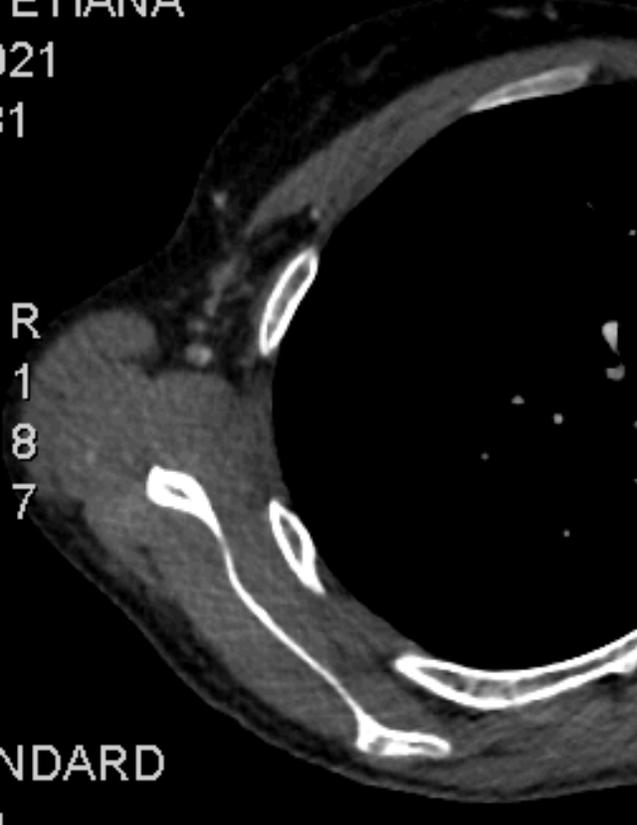
- Passage par le SAU
- Hospitalisation directe au secteur d'isolement Charles Nicolle, chambre à pression négative
- Isolement respiratoire jusqu'à négativation des cultures (à J45)
  - BK bi mensuels
  - DOT
  - Suivi tolérance et pharmacologie
- Suivi mensuel en HDJ : BK, pharmaco, tolérance
- Suivi post thérapeutique /6mois pendant 2 ans : clinique et radiologique

# Construction du régime thérapeutique

- Antécédents de tuberculose
- Histoire thérapeutique
- « Antibiogramme » génotypique (bandelettes) : INH (katG, InhA), RIF (rpoB), FQ (gyr A et B), Aminosides (rrs), EMB (embB), PZA (pncA)
- Antibiogramme phénotypique

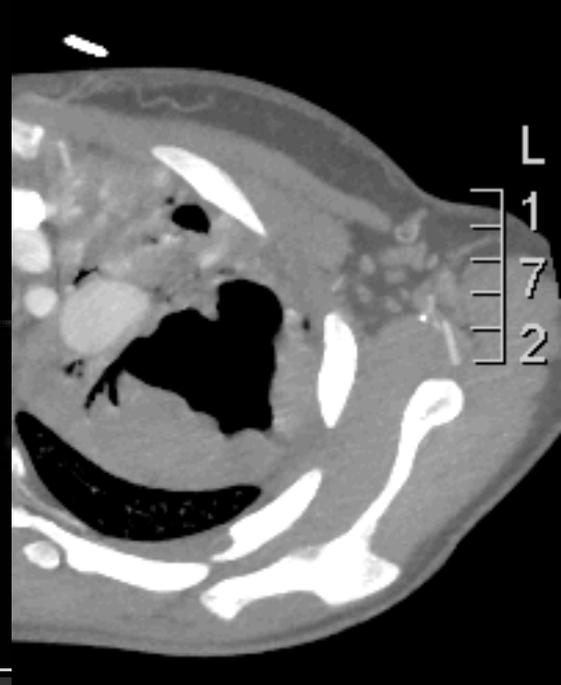


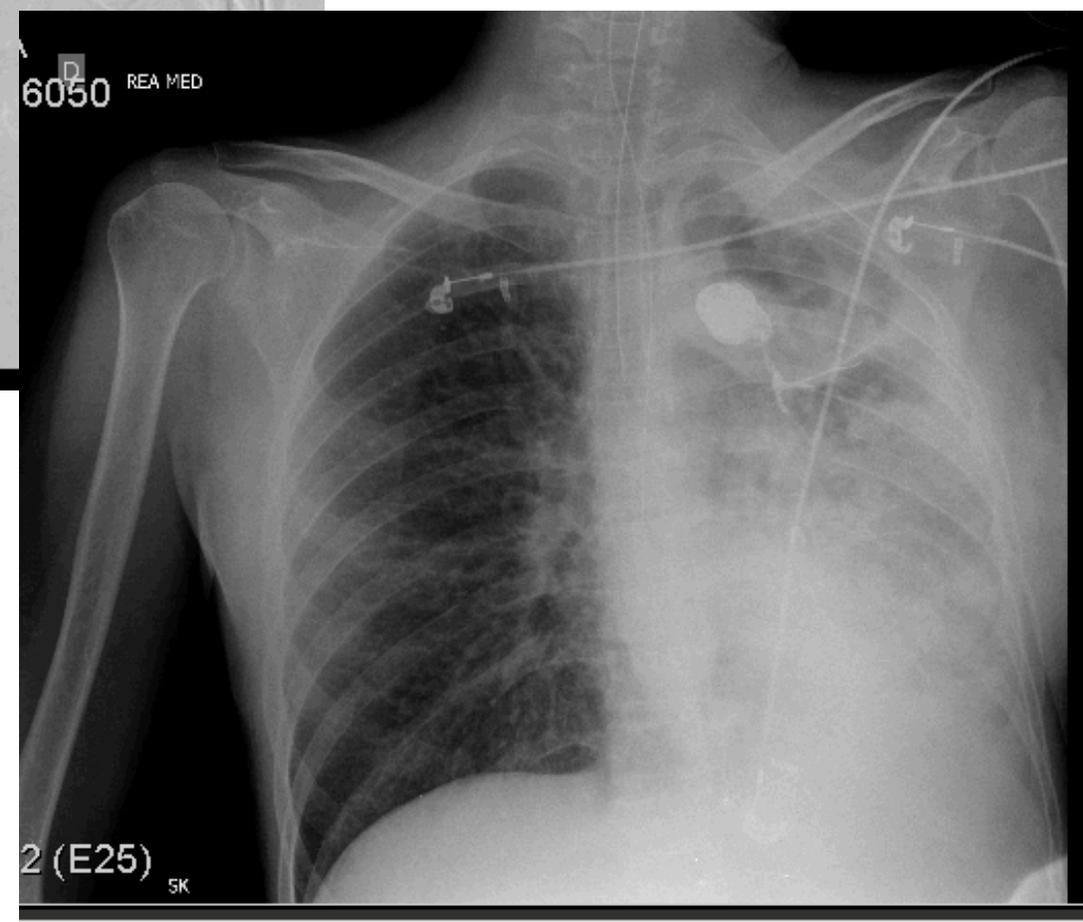
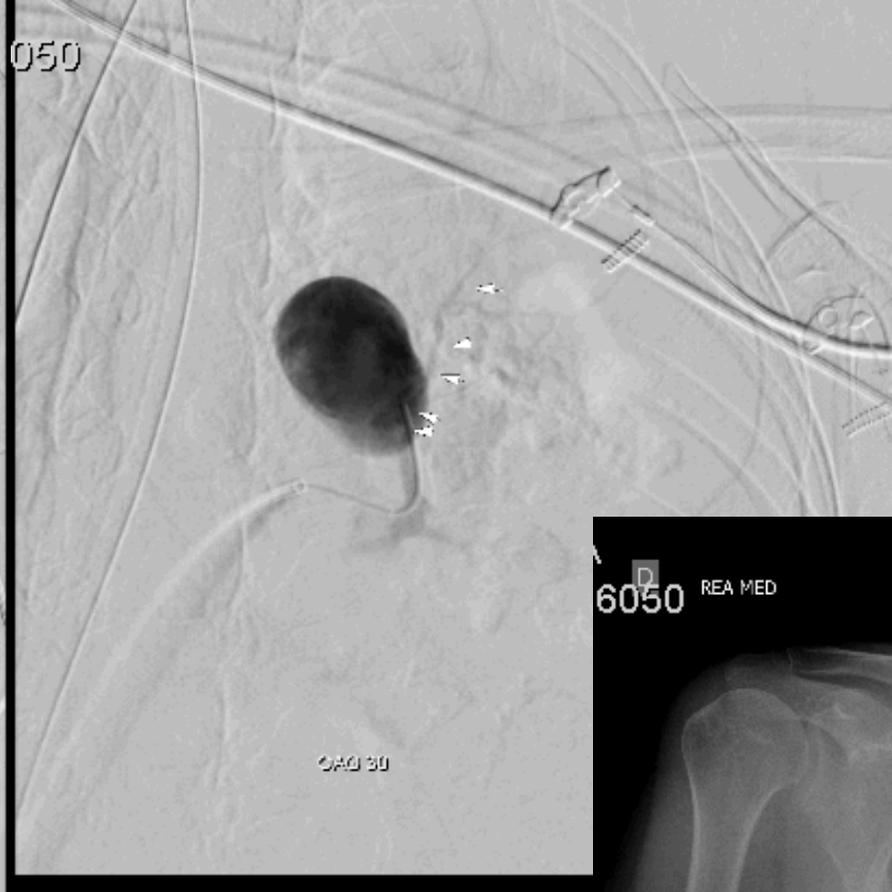
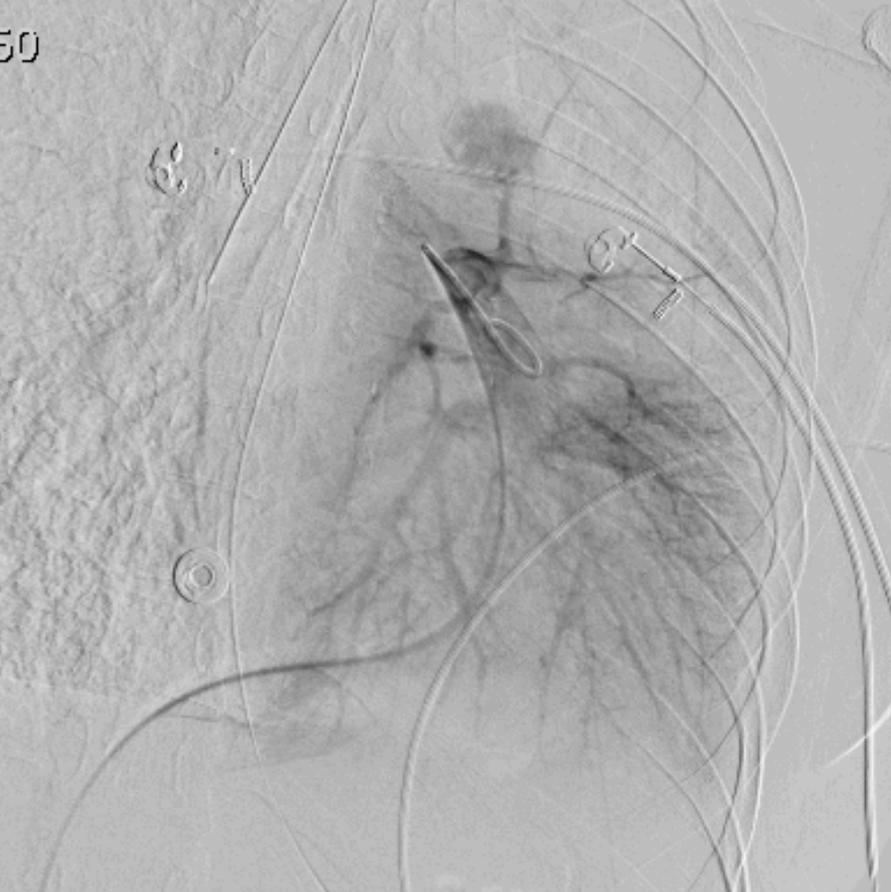
- Patiente ukrainienne, 33 ans
- Découverte VIH, VHC, TB préXDR (S FQ)



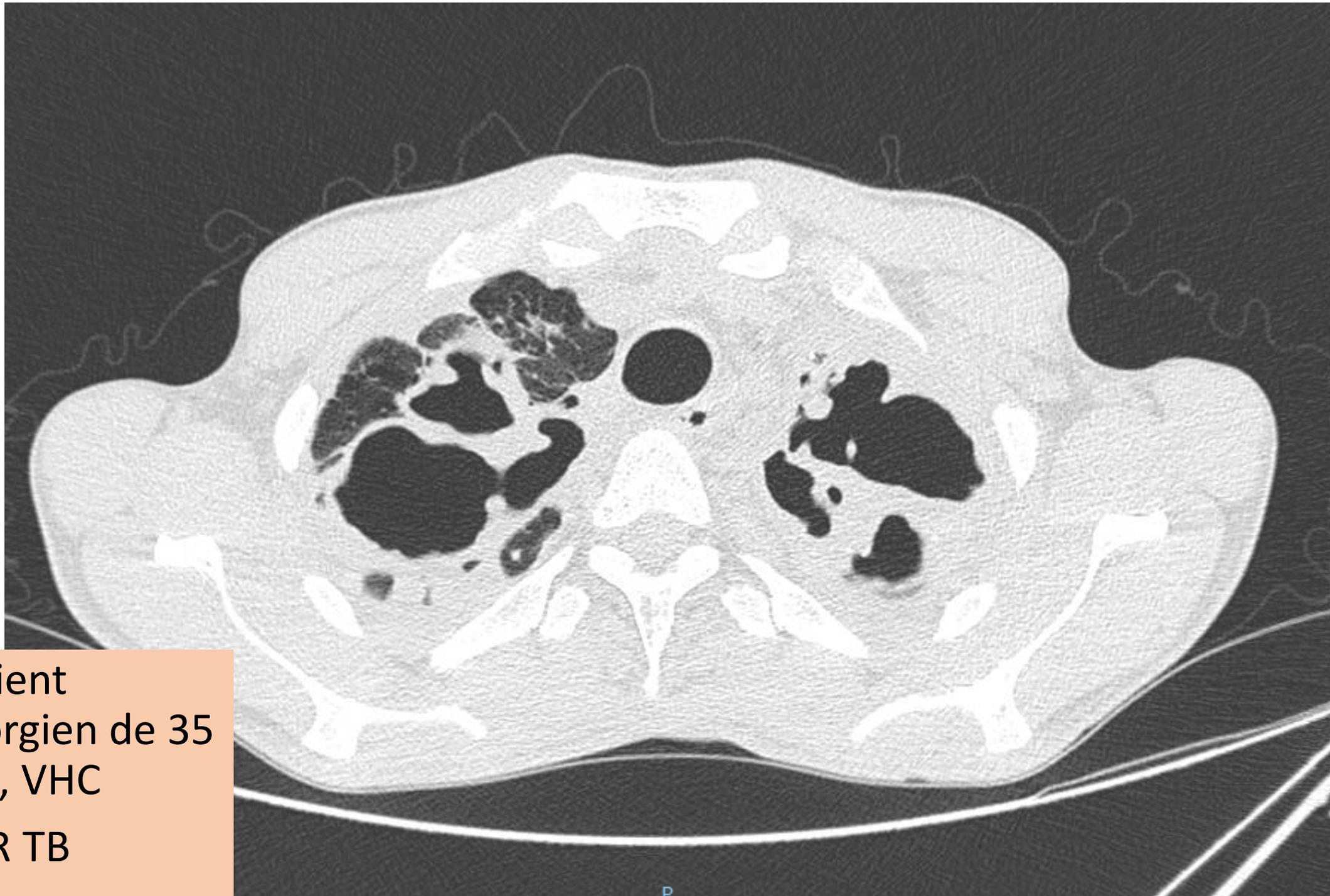
Apparition  
d'hémoptysie ...

Anévrysme  
de  
Rasmussen





Rupture d'anévrisme, arrêt cardiaque, lobectomie ...



- Patient géorgien de 35 ans, VHC
- XDR TB

ATB	2003	2008	2010-2012	Juin 2013	Juillet 2013	Aout 2013	Septembre 2013	Décembre 2013	Février 2014	Septembre 2014	Octobre 2014
	9 m	9 m	36 m								
INH	x	x		R							
RIF	x	x		R							
EMB	x			R			stop R				
PZA	x	x		R							
SM	x			R							
AMK			x	S						stop E2	
CAP			x	R							
MFX				R							
OFX				R							
ETH				I							
LNZ				S			stop E2				
CYC			x	R							
PAS				S					stop E2		
CFZ				ND							
BDQ				S							
IMP/AMC				ND				stop E2			

ATB	2003	2008	2010-2012	Juin 2013	Juillet 2013	Aout 2013	Septembre 2013	Décembre 2013	Février 2014	Septembre 2014	Octobre 2014
	9 m	9 m	36 m								
INH	x	x		R							R
RIF	x	x		R							R
EMB	x			R			stop R				R
PZA	x	x		R							R
SM	x			R							R
AMK			x	S						stop E2	S
CAP			x	R							R
MFX				R							R
OFX				R							R
ETH				I							I
LNZ				S			stop E2				S
CYC			x	R							R
PAS				S					stop E2		S
CFZ				ND							ND
BDQ				S							R
IMP/AMC				ND				stop E2			ND

# Patient 1

- Patient arménien, VHC, toxico
- TB XDR 16 mars 2012 : PAS, BDQ, LNZ, AMK, AMC/IPM
- En juillet 2013 : Lobectomie sup G
- Stérilisation des cultures en post op
- Troubles neuro psy (dépression, anxiété)
- EMG aout 2013 : neuropathie périphérique sévère
- Arrêt du ttt 29/10/13 (M19)
- 09/11/13 : REA
  - Choc septique sur PAC
  - Trouble déglutition d'origine centrale
  - Déficit neurologique moteur et sensitif, abolition des ROT, absence de reflexe de toux, rétention urinaires, dysphonie, dysarthrie
  - Trachéotomie, gastrostomie
  - CCL : neuropathie multifactorielle ...
- 14/12/13: patient retrouvé décédé

# Patient 2

- Patient géorgien, diabétique, VHC, HTA, TB
- TB XDR 1 janvier 2013 : CYC, PAS, LNZ, BDQ, AMC/IPM
- Stérilisation des cultures en mai 2013
- En octobre 2013 : lobectomie sup D
- Depuis avril 2014 :
  - Troubles neuro psy (délire, agitation)
  - Neuropathie périph (EMG)
  - Trouble de la déglutition, PNP inhalation
  - Dysarthrie, myoclonie, myosis bilatéral et symétrique
- Arrêt du ttt 07/04/14 (M15)
- 10/05/14 : patient retrouvé décédé
- Autopsie : maladie de parkinson, méningite à macrophage, nodules microgliaux

# Reco Thérapeutique TB MDR (OMS 2016)

- Groupe A = Fluoroquinolones
  - Levofloxacin, Moxifloxacin, Gatifloxacin
- Groupe B = Aminosides
  - Amikacin, capreomycin, kanamycin
- Groupe C =
  - Ethionamide, Cycloserine, Linezolid, Clofazimine
- Groupe D1 =
  - PZA, EMB, Isoniazide haute dose (10mg/kg)
- Groupe D2 =
  - Bedaquiline, delamanid
- Groupe D3 =
  - PAS, augmentin, tienam, meronem

1 A + 1 B + 2 C + PZA = 5  
Puis D2 et D3  
Place D1 = renforcement (...)

## Paramètres PK des différentes molécules

Molécule	Dose	Tmax	Cmin (mg/L)	Cmax (mg/L)	½ vie (h)
Cyclosérine	250-500mg	2-3h	< 5 jusqu'à 12	20-35 (< 40)	7-8
Ethionamide	500-750 mg	2h	NA	1-5	2
PAS	4g X2 /24h 8-10g X1 /24h	4-8h 8h	2-17 0.9-1.4	20-60 80	1
Amikacine	10-12 mg/kg	30min après fin de perf de 30min	< 2.5	20-25	2.5
Moxifloxacine	400mg 800 mg	2h 2h	0.5 0.5-1.5	3-5 6-10	7-8
Lévofloxacine	750mg – 1g	2h	1-2	8 - 13	8
Linézolide	- 600mg/24h - 300mgX2/24h	1.5h	0.5-1 ( <u>&lt; 2</u> )	15-20 4-12	5-6

# Durée de traitement

- MDR = 18 à 24 mois
- XDR = 24 mois
- Phase d'attaque = 8 mois OU 4 mois après la conversion des cultures
- BDQ = 24 semaines
- TTT court de 9-11 mois ?
- BDQ > 24 semaines ?
- LNZ uniquement en traitement d'attaque ?

# Traitement court : Recommandation OMS 2016

- 4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-H<sup>high-dose</sup>-E
- 5 Mxf-Cfz-Z-E
  
- CONTRE INDICATION :
- Résistance à l'un des médicaments (hors R INH)
- Exposition à l'un des médicament  $\geq 1$  mois
- Intolérance à au moins 1 molécule
- Grossesse, atteinte extra pulm

# Cohorte Bichat/PSL/Bligny 2011-2013

- 45 patients sous BDQ (>30 jours)
- 54% XDR, 37% pre XDR
- 82% atteinte pulmonaire bilatérale; 88% cavernes
- Traitement standard  $\leq$  190 jours = 12 (27%) (médiane 183 jours, range 168-185)
- Traitement prolongé  $>$  190 jours = 33 patients (73%) (médiane 418 jours, range 292-665)
  
- 43/45 patients ont reçu LNZ pendant le traitement

# Cohorte Bichat/PSL/Bligny 2011-2013

## Tolérance

- 44 patients (97%) = au moins 1 effet secondaire
- 37 patients (82%) = arrêt d'au moins 1 médicament pour effet secondaire
- Gastro = 34 (75%)
- ORL = 25 (55%)
- Neuropathie périphérique = 18 (40%)
- Cytolyse hépatique = 17 (37%)
- NORB = 5 (11%)
- 3 patients ont arrêté la BDQ pour effet secondaire (QT)
- QT >500ms = 5 patients (11%)
- Augmentation de plus de 60ms du QT = 13 patients (29%)
  - Associé à l'administration de MXF 800
  - Pas de différence selon la durée de BDQ

# Cohorte Bichat/PSL/Bligny 2011-2013

## Efficacité

- 80% ISSUE FAVORABLE (traitement complété ET  $\geq 3$  cultures négatives après la phase intensive)
- 20% ISSUE DEFAVORABLE :
  - 3 décès (1 cancer, 2 neuropathies ?)
  - 5 perdu de vu
  - 1 échec de traitement (résistance BDQ)
- Médiane de négativation des cultures = 89 jours (45-107)

# Conclusion

- Isolement des patients (contamination nosoc !!)
- Arsenal thérapeutique large (BDQ, DEL, LNZ ...)
- Mais tolérance mauvaise (LNZ +++)
- Choix thérapeutiques difficiles sans cesse réajustés
- Décision initiale : histoire clinique et résistance génotypique, confirmé secondairement par le phénotype
- Suivi prolongé (jusqu'à 4 ans)
- Problématique sociale ++

FRANCE ET UNION FRANÇAISE

# LA SCIENCE VAINCRA



COMITÉ NATIONAL DE DÉFENSE CONTRE LA  
**TUBERCULOSE**  
‡ **200<sup>F</sup>** POUR LA SANTÉ  
1953

DELRIEU

Merci de votre  
attention ...