



MDR, XDR : quoi de neuf?

Dr Nicolas Veziris

CNR des Mycobactéries, Bactériologie, Pitié-Salpêtrière, APHP

CiMi, INSERM, UPMC



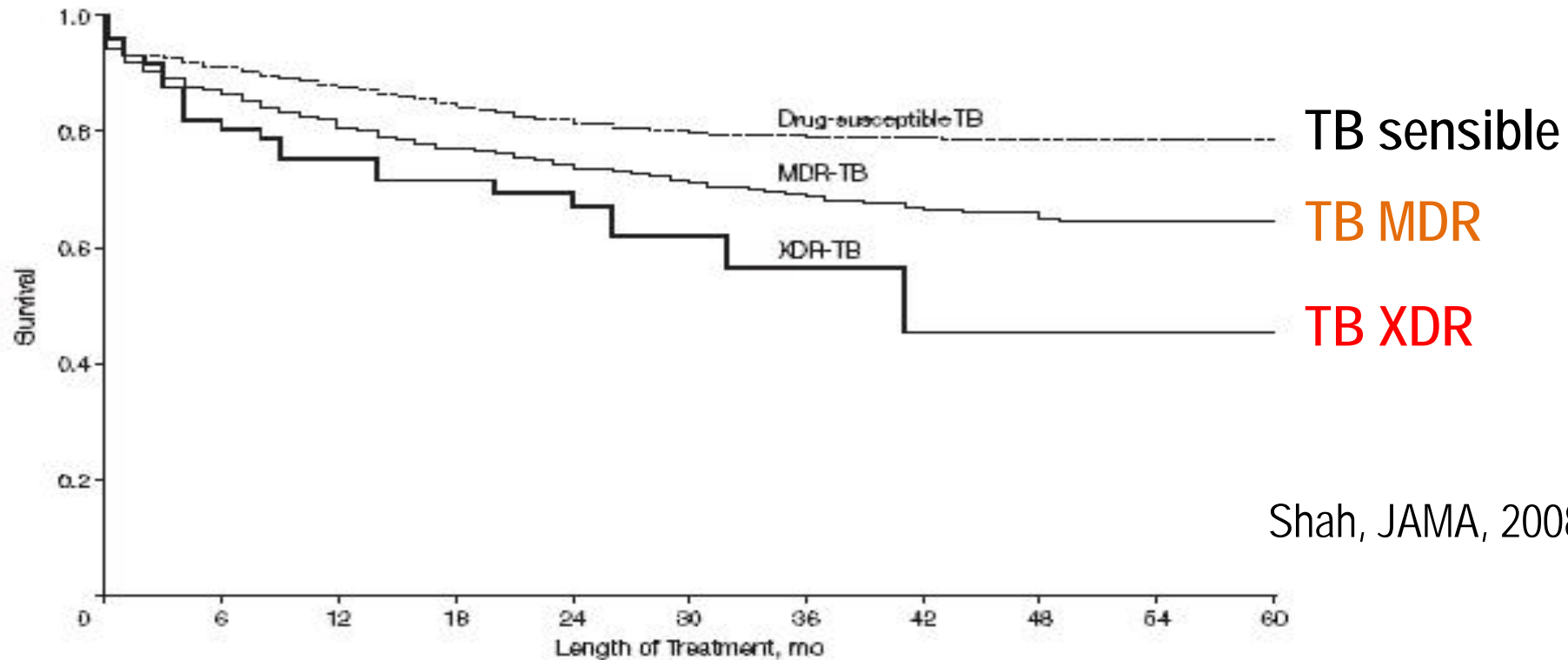
Déclaration d'intérêts de 2013 à 2016

- **Intérêts financiers : Non**
- **Liens durables ou permanents :**
 - **Travaux de recherche sur la bédaquiline financés par Janssen**
 - **Membre de la CSS5 Immunité et Infection, INSERM**
- **Interventions ponctuelles : Formation chez Sanofi**
- **Intérêts indirects :**

Définitions

- La multirésistance (MDR) de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques est définie par la résistance simultanée à au moins :
 - isoniazide
 - rifampicine
- L'ultrarésistance (XDR) est définie par la résistance à l'isoniazide et la rifampicine ainsi que
 - fluoroquinolones
 - un des aminosides de réserve (amikacine, kanamycine, capréomycine)

Problématique des MDR et XDR



Organisation Mondiale de la Santé

500 000 nouveaux cas MDR / an

10% des cas MDR sont XDR

En France \approx 100 cas/an

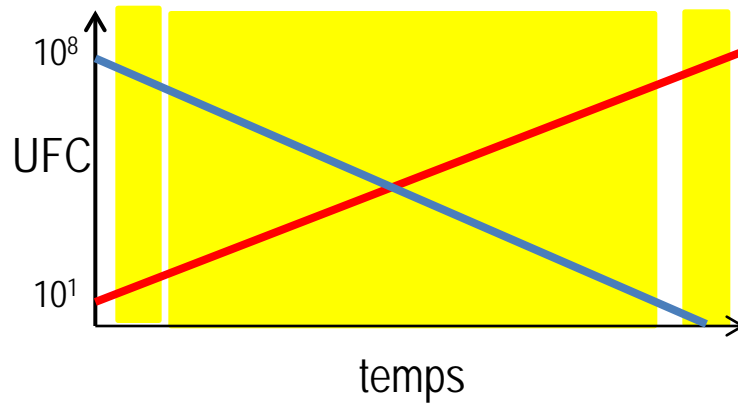
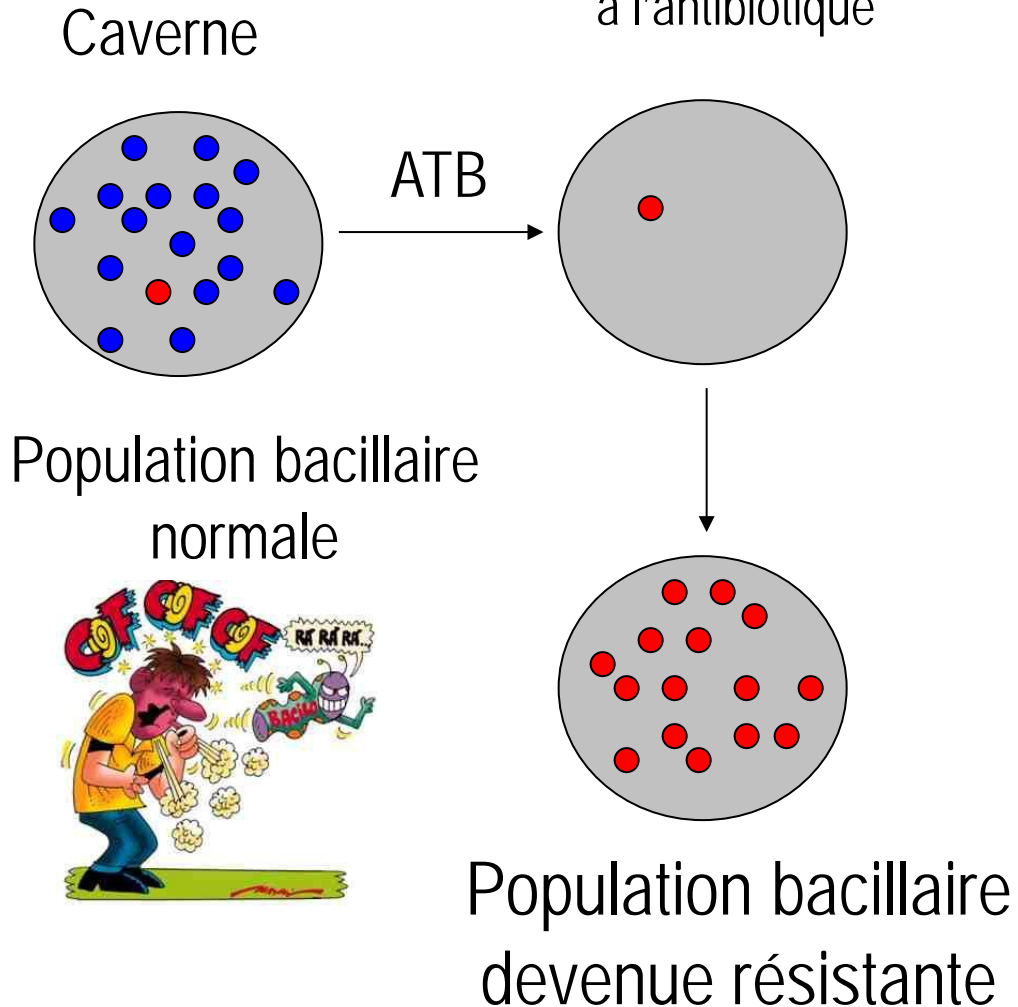
Diagnostic de la résistance

- Indispensable pour tout nouveau cas de tuberculose
car transmission interhumaine
= résistance primaire

Bases microbiologiques : sélection de mutants résistants

- Bacille sensible
- Bacille résistant à l'antibiotique

Antibiotique	Concentration	Fréquence de mutants
pyrazinamide	100mg/L	10 ⁻⁵
isoniazide	0,2mg/L	10 ⁻⁶
streptomycine	2mg/L	10 ⁻⁶
rifampicine	1mg/L	10 ⁻⁸
bedaquiline	0,5mg/L	10 ⁻⁸
linézolide	8mg/L	10 ⁻⁹



Population bacillaire hétérogène due à la lenteur du processus de sélection

Revue de Tuberculose et de Pneumologie, T. 27, 1963, n° 2-3 (pp. 217-272).

MESURE DE LA SENSIBILITÉ DU BACILLE TUBERCULEUX
AUX DROGUES ANTIBACILLAIRES
PAR LA MÉTHODE DES PROPORTIONS.

MÉTHODOLOGIE, CRITÈRES DE RÉSISTANCE,
RÉSULTATS, INTERPRÉTATION

par

G. CANETTI, N. RIST et J. GROSSET
(Institut Pasteur, Paris).



Référence du diagnostic phénotypique de la résistance
Validée chez patients naïfs de traitement ou en échec
Adaptée aux milieux liquides dans les années 80

Du phénotype au génotype

Phénotypiques



LIMITE : lenteur de croissance de *M. tuberculosis*

⇒ Intérêt des tests **génotypiques**
études des gènes codant des protéines impliquées dans la résistance

Diagnostic génotypique : le début

Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*

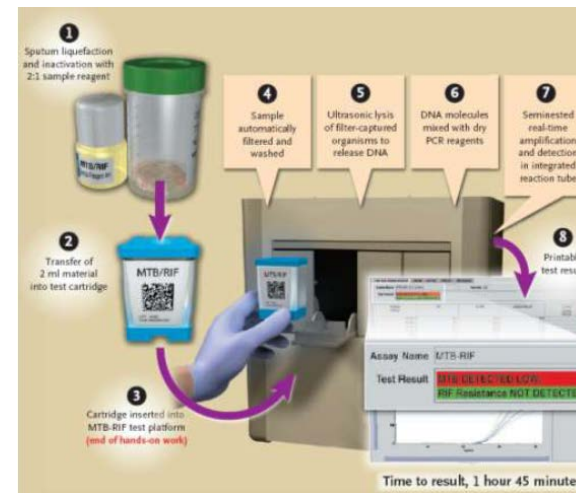
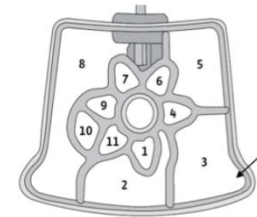
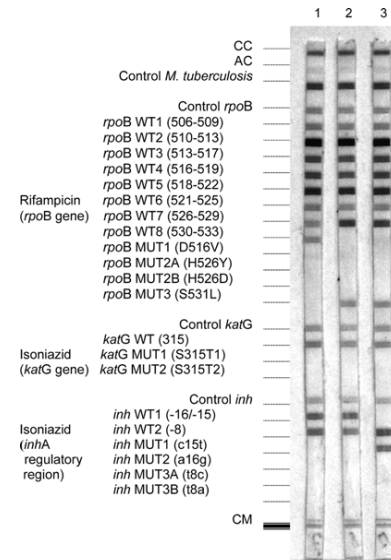
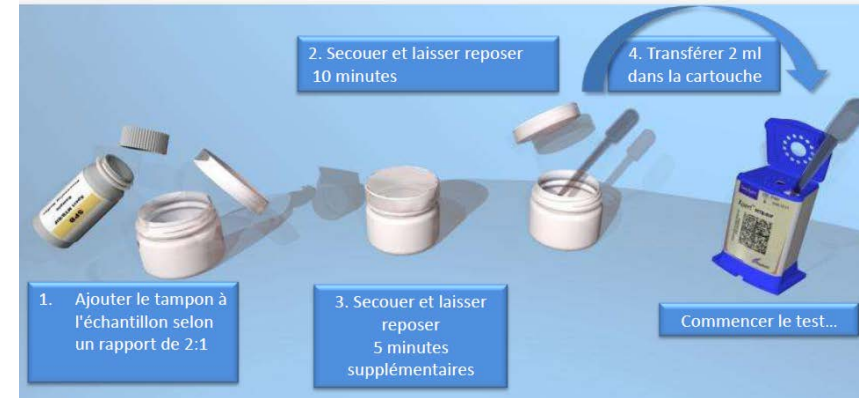
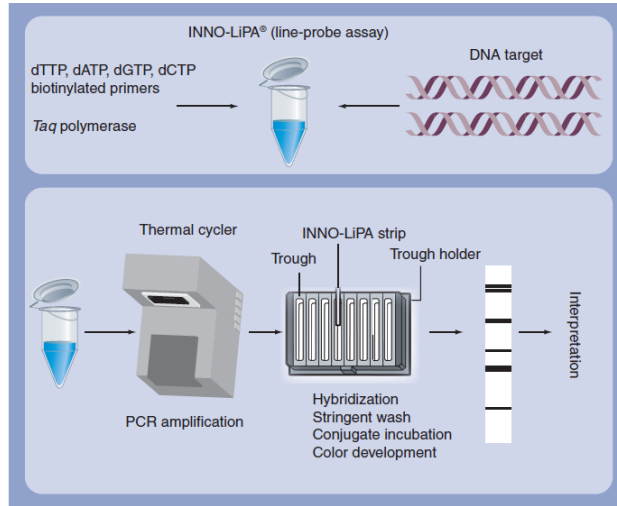
AMALIO TELENTI PAUL IMBODEN FRANCINE MARCHESI
DOUGLAS LOWRIE STEWART COLE M. JOSEPH COLSTON
LUKAS MATTER KURT SCHOPFER THOMAS BODMER

Lancet 1993; **341**: 647–50.

- 122 souches clinique *M. tuberculosis*
- Amplification/séquençage *rpoB*
- Pas de mutation dans les 56 souches sensibles (séquence identique H37Rv)
- Mutations *rpoB* dans 64/66 souches résistantes

Première démonstration de la possibilité d'un diagnostic génotypique

MTBDR, Xpert MTB/RIF



Gènes étudiés

		Gène étudié	Code pour
Rifampicine	MTBDRplus	<i>rpoB</i>	ARN polymerase
	Xpert MTB/RIF		
Isoniazide	MTBDRplus	<i>katG</i> 315 Région régulatrice <i>inhA</i>	Catalase Synthèse acides mycoliques
Fluoroquinolones	MTBDRsl	<i>gyrA</i>	ADN gyrase
Amikacine		<i>rrs</i>	ARN
Kanamycine			
Capréomycine			
Ethambutol			

Performances : méta-analyses

		sensibilité	spécificité
Rifampicine	MTBDR <i>plus</i>	98%	99%
	Xpert MTB/RIF	94%	98%
Isoniazide	MTBDR <i>plus</i>	84%	99%
Fluoroquinolones	MTBDR <i>s/</i>	87%	97%
Amikacine		83%	99%
Kanamycine		44%	99%
Capréomycine		82%	97%
Ethambutol		68%	80%

Steingart 2013
Feng 2013
Ling 2008

Performances dépendent de connaissance mécanismes de résistance

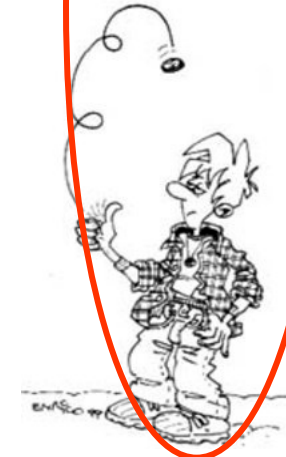
- médiocres pour kanamycine et éthambutol
- bonnes pour isoniazide, fluoroquinolones, amikacine, capréomycine
- excellentes pour rifampicine ⇒ recommandé pour toute nouveau cas de TB pour dépistage de la multirésistance (90% des RIF-R sont MDR) : Recommandation HCSP 2015

Un test avec mutation *rpoB* est-il toujours prédictif de résistance à la rifampicine?

Si sensibilité = 100% pour détection de résistance à la rifampicine et spécificité de 98%, alors quelle est la VPP d'un test détectant une mutation?

		France	
		Avec ATCD	Sans ATCD
Prévalence de la résistance	30%	9%	2%
N souches R pour 1000 patients	300	90	20
N faux positifs pour 1000 tests (Sp=98%)	20	20	20
VPP	94%	82%	50%

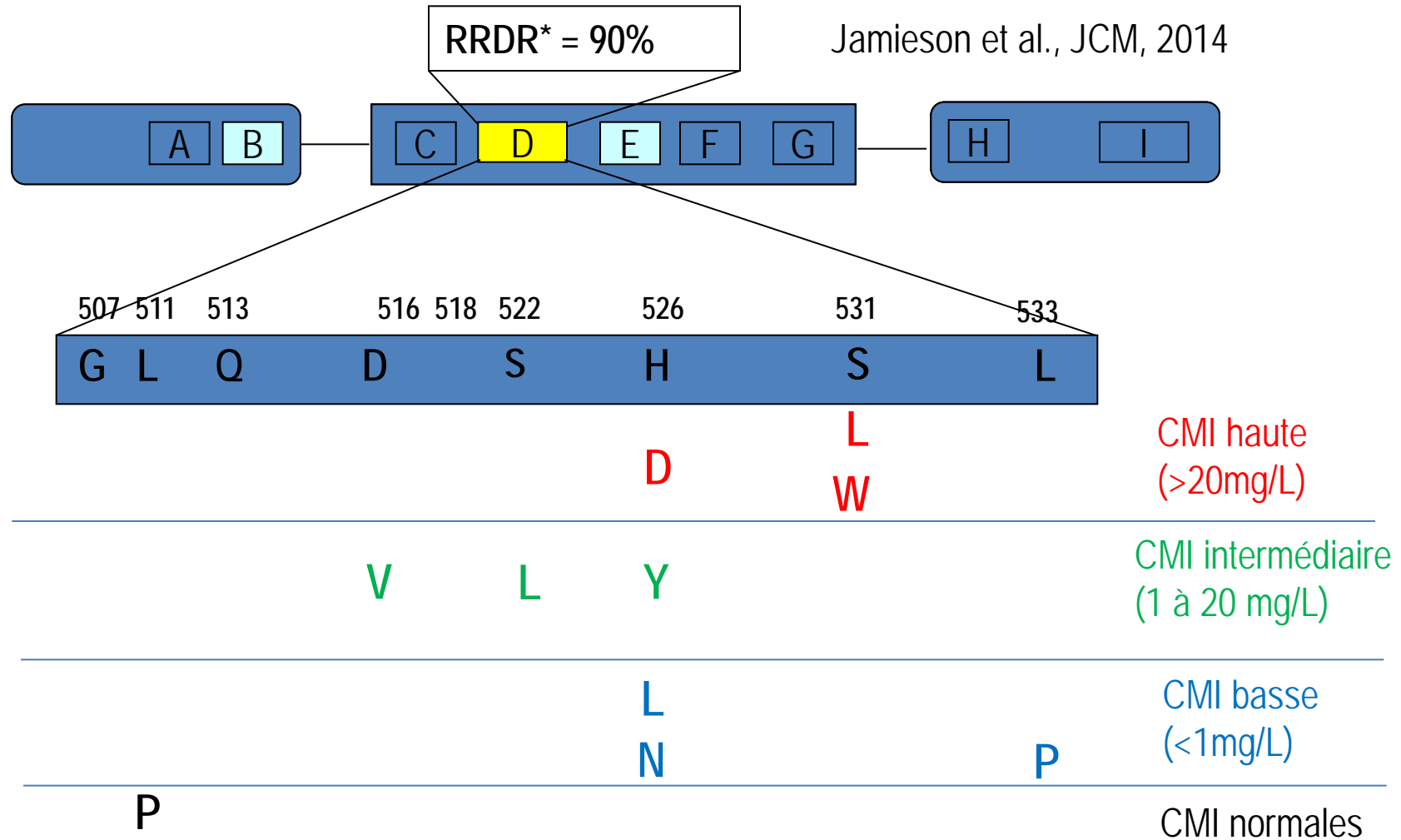
Bon test de dépistage de la multirésistance
Valeur prédictive dépend de prévalence résistance
En cas de faible probabilité, contrôler le test



Mutation ≠ Résistance

- Bernard, AAC 2015
 - Etude prospective des mutations *gyrA* et *gyrB* impliquées ou pas dans la résistance aux fluoroquinolones chez *M. tuberculosis*
 - 605 souches reçues au CNR entre 2007 et 2012
 - Mutations *gyrA* : 78% associées à résistance
 - Mutations *gyrB* : 36% associées à résistance

Rifampicine : différents phénotypes en fonction du génotype



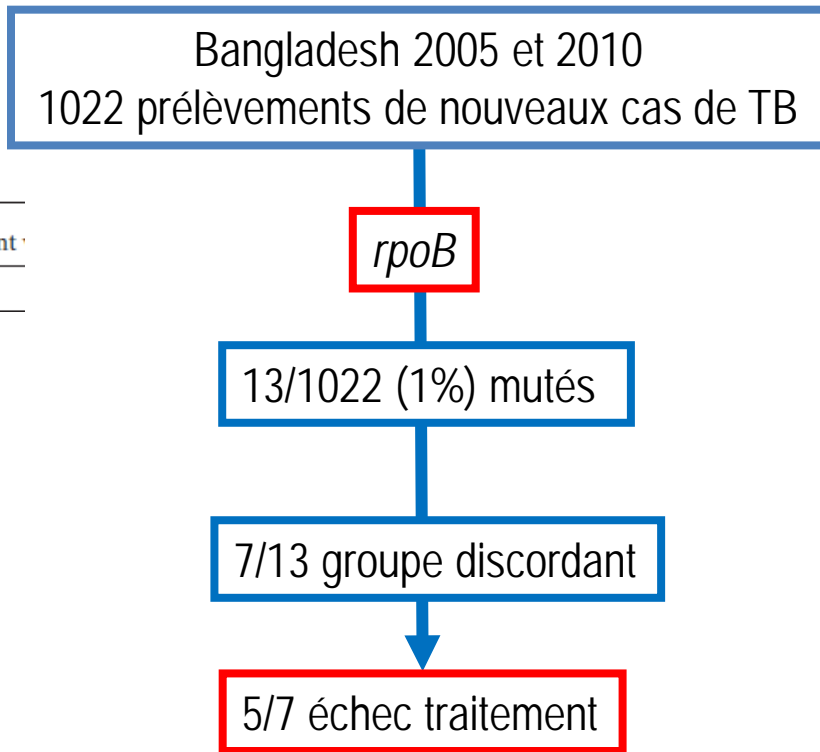
Rifampicine : quand le génotype fait mieux que le phénotype

Détection résistance en
LJ et MGIT

tuberculosis isolates

<i>rpoB</i> mutation type	No. of strains	LJ result (MIC ₉₉ [µg/ml])	No. (%) of isolates determined to be resistant	
			LJ (at MIC ₉₉)	MGIT (at 1 µg/ml)
533Pro	14	160->640	14 (100)	0

Rigouts JCM 2013
Van Deun, IJTL D 2015



De rares mutations *rpoB* confèrent un bas niveau de résistance difficile à détecter phénotypiquement

mais qui ont été associées à des échecs du traitement
→ Abaisser la concentration critique? Intérêt génotype

Séquençage génome complet

- Shea, JCM 2017
- 608 MTBC souches,
 - 146 en validation rétrospective
 - 462 prospectivement
 - Valeur prédictive résistance 93%
 - Valeur prédictive sensibilité 96%
 - Rendu
 - 9 jours avant antibiogramme liquide 1ère ligne
 - 32 jours avant antibiogramme liquide 2nde ligne

Plus rapide et presque aussi bien que le phénotype

Séquençage génome complet

- Papaventsis, CMI 2017 : revue littérature

Table 1

Drugs tested in the reports [4–7,12,14,22–35], genes associated with drug resistance and whole genome sequencing performance characteristics^a

Drug	No of studies	No of strains	Genes and other relevant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> genome regions	Sensitivity, % (range)		Specificity, % (range)	
				Low	High	Low	High
Rifampicin	19	6286	<i>rpoB, rpoA, rpoC</i>	89.2	100.0	66.7	100.0
Isoniazid	19	5800	<i>katG, inhA, oxyR-ahpC, fpbC, Rv1592C, Rv1772, Rv2242, fabD, fabG1, kasA, accD, oxyR, ndh, fadE24, nat, kasA, mabA, p_inhA, accD6, efpA</i>	90.0	100.0	83.3	100.0
Ethambutol	17	6059	<i>embA, embB, embC, embR, iniA, iniB, iniC, Rv3124, manB, PPE49, rmlD, manB</i>	71.4	100.0	15.4	95.8
Pyrazinamide	13	6130	<i>pncA, p_pncA, rpsA, panD</i>	43.2	100.0	66.7	100.0
Streptomycin	16	3953	<i>rpsL, rrs, gidB</i>	57.1	100.0	40.0	100.0
Amikacin ^b	8	1471	<i>rrs, eis, gidB, tlyA</i>	80.0	100.0	50.0	100.0
Capreomycin ^b	8	1553	<i>rrs, eis, gidB, tlyA</i>	60.7	100.0	13.7	100.0
Kanamycin ^b	7	1289	<i>rrs, eis, tlyA</i>	75.0	100.0	0	100.0
Injectable drugs ^d	4	518	<i>rrs, eis, gidB, tlyA</i>	37.0	100.0	50.0	100.0
Ciprofloxacin	1	300	<i>gyrA, gyrB</i>	100.0	100.0	98.9	98.9
Ofloxacin ^c	6	1564	<i>gyrA, gyrB</i>	80.0	100.0	80.0	100.0
Moxifloxacin ^c	3	1318	<i>gyrA, gyrB</i>	60.0	90.9	68.7	100.0
Levofloxacin ^c	-	—	<i>gyrA, gyrB</i>	—	—	—	—
Gatifloxacin ^c	-	—	<i>gyrA, gyrB</i>	—	—	—	—
Fluoroquinolones ^e	9	504	<i>gyrA, gyrB</i>	89.2	100.0	100.0	100.0
Ethionamide	8	867	<i>ethA, ethR, p_inhA, inhA, fabG1</i>	16.7	100.0	50.0	100.0
Prothionamide	3	502	<i>p_ethA, ethA</i>	40.0	100.0	29.4	80.0
Rifabutin	1	2	<i>rpoC</i>	100.0	100.0	—	—
Para-aminosalicylic acid ^f	1	11	<i>thyA, folC, ribB</i>	75.0	75.0	100.0	100.0
Trimethoprim/sulfamethoxazole	1	2	<i>dfrA</i>	—	—	100.0	100.0
Minocycline	1	2	<i>whiB7</i>	100.0	100.0	100.0	100.0
Linezolid	2	5	<i>Rrl, rplC</i>	—	—	100.0	100.0
Bedaquiline	—	—	<i>Rv0678</i>	—	—	—	—
Clofazimine	—	—	<i>Rv0678</i>	—	—	—	—

Performances très hétérogènes, besoin de standardisation

Traitement

Nitro-imidazolés *in vitro*

- Inhibition synthèse acides mycoliques
- Empoisonnement au NO
- Concentration minimale inhibitrice (CMI) :
 - Pretomanid = 0,12 mg/l
 - pic à 1,2 mg/l après prise de 250 mg
 - Delamanid = 0,01 mg/l
 - pic à 0,2 mg/l après prise de 100 à 400mg
 - TBA-354 = 0,006 mg/L

Pretomanid : modèle murin

- Nuermberger, 2006, 2008

Treatment	Proportion of mice (no. of mice/total no. of mice [%]) with culture-positive relapse
Control regimen (2 mo RIF-INH-PZA + 4 mo RIF-INH)	0/46 (0)
Test regimens	
2 mo RIF-INH-PZA-PA-824 + 4 mo RIF-INH-PA-824	1/19 (5)
2 mo RIF-PA-824-PZA + 4 mo RIF-PA-824	2/19 (11)
6 mo RIF-INH-PA-824	15/19 (79) ^a

^a This value was significantly different ($P < 0.001$) from the value for the RIF-INH-PZA control.

Regimen	Treatment ^a	Proportion (%) of mice cured after treatment for:		
		4 mos	5 mos	6 mos
1	2 mos of RIF-INH-PZA plus 4 mos of RIF-INH	10 of 20 (50)	20 of 20 (100)	20 of 20 (100)
2	2 mos of RIF-MXF-PZA plus 3 mos of RIF-MXF	19 of 20 (95) ^b	20 of 20 (100)	20 of 20 (100)
3	2 mos of Pa-MXF-PZA plus 4 mos of Pa-MXF	20 of 20 (100) ^b	20 of 20 (100)	20 of 20 (100)

^a Drug doses were as given in Table 2, footnote *a*.

^b $P < 0.01$ versus regimen 1.

Combinaison avec moxifloxacine et pyrazinamide est la plus active

Pretomanid : EBA

- Diacon, 2012

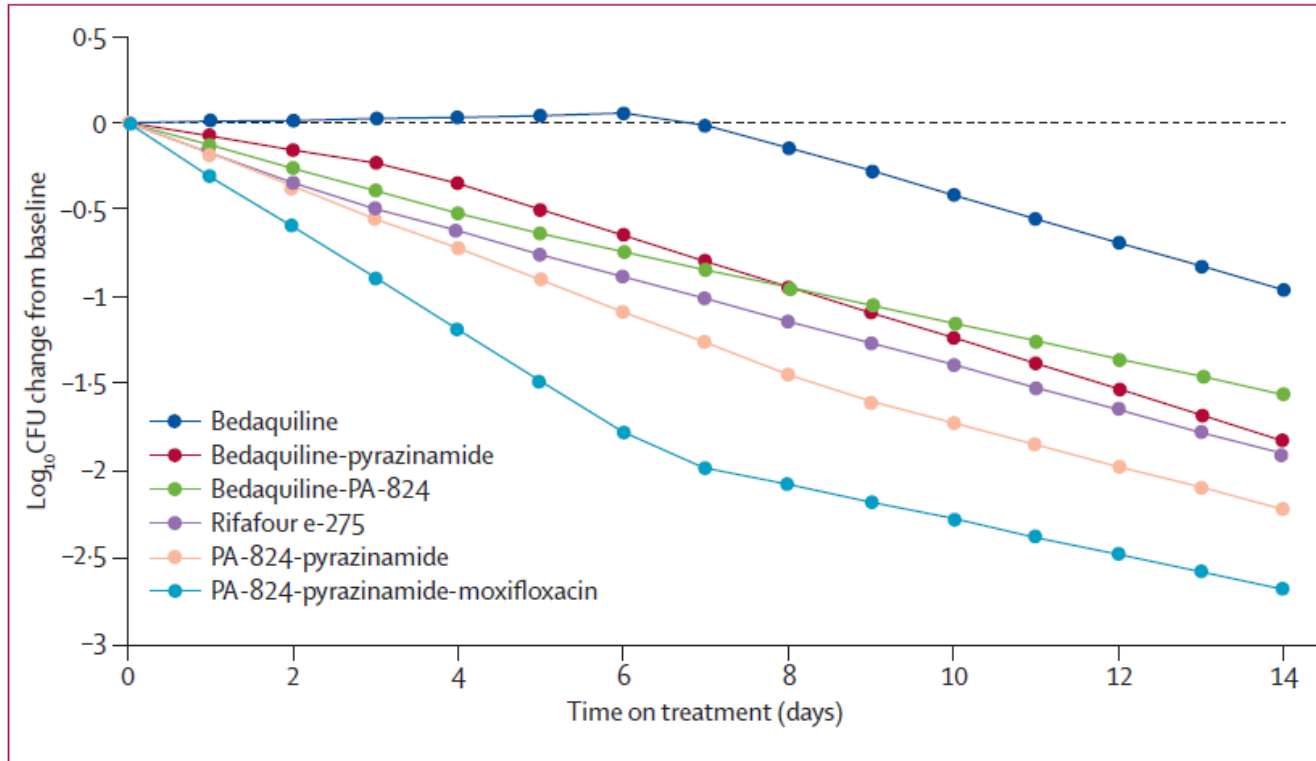


Figure 2: Bilinear regression showing the fall in mean log₁₀ CFU from baseline
CFU=colony forming unit.

Confirmation forte activité de la combinaison avec moxifloxacin et pyrazinamide

Traitement universel TB sensible, MDR et XDR?

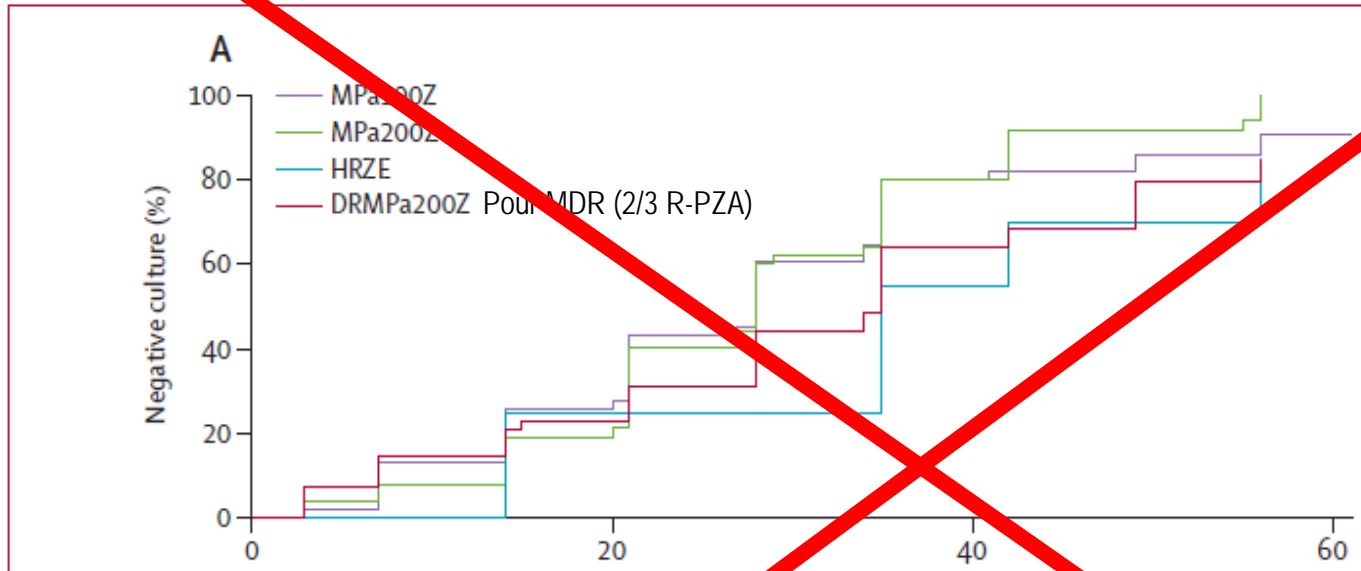


Figure 3: Kaplan-Meier curves of time to sputum culture conversion

(A) Solid media and (B) liquid media. The curves are applicable to valid non-missing weekly data only. MPA100Z=moxifloxacin, 100 mg pretomanid, and pyrazinamide. MPA200Z=moxifloxacin, 200 mg pretomanid, and pyrazinamide. HRZE=isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide-ethambutol. DRMPa200Z=patients with drug-resistant tuberculosis treated with moxifloxacin, 200 mg pretomanid, and pyrazinamide.

Dawson,
Lancet 2015

Interruption essai
Toxicité hépatique?

Pretomanid, moxifloxacin, pyrazinamide, ethambutol, isoniazid, rifampin, and pyrazinamide-ethambutol
traitement standard HRZE pour TB à bacilles sensibles

Traitement universel TB sensible, MDR et XDR?

- Dawson, CROI 2017 | Seattle, Washington
- **EFFICACY OF BEDAQUILINE, PRETOMANID, MOXIFLOXACIN & PZA (BPAMZ) AGAINST DS- & MDR-TB**
- Activité bactericide BPamZ > BPaZ > HRZE

Bédaquiline, Pretomanid, moxifloxacine, pyrazinamide
futur standard universel du traitement des TB sensibles et MDR?

Bédaquiline : déjà de la résistance

Veziris, ERJ 2017

TABLE 1 Characteristics of the four bedaquiline-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains

	Previous treatments	<i>M. tuberculosis</i> strain				
		Lineage	BDQ MIC mg·L ⁻¹	<i>atpE</i>	<i>rv0678</i>	MIRU-VNTR
H37Rv			0.03	WT	WT	
Patient 1	None	Delhi/CAS	0.5	WT	del gg 18-19	242 235 442 244 425 173 344 742
Patient 2	INH, RFB, EMB, PZA, CAP, MXF, LNZ and TER	S	0.5	WT	WT [#]	233 353 212 434 215 133 336 A22
Patient 3	BDQ combined with PZA, ETH, CAP, CYC, PAS and AMC, but only PAS susceptible on DST	Beijing	0.25	WT	ins g140	244 233 352 644 425 153 353 823
Patient 4	INH, RIF, EMB, PZA, SM then KAN, MXF, ETH, CYC and PAS	Beijing	0.015	WT	WT	244 233 352 644 425 173 353 623
	BDQ combined with EMB, PZA, AMK, ETH, LNZ, PAS, CFZ, PAS and IMP/AMC, but only PAS and AMK susceptible on DST		0.25	WT	M139T [¶]	244 233 352 644 425 173 353 623

2% de souches-R parmi MDR en France en 2014-2015 :
 1/2 = échecs de traitements mal conduits = résistance secondaire
 1/2 = résistance primaire = sélection par autre molécule???

Conclusion générale

- Emergence des TB MDR comme problème de santé publique international
- Nouveaux outils pour le diagnostic
 - Test *rpoB* à proposer à tout nouveau cas de TB
- Peut-être à l'avenir un traitement universel des TB à bacilles sensibles et résistants