



Tuberculose MDR/XDR en pratique



Dr Mathilde Fréchet Jachym





Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Fréchet Jachym Mathilde
Titre : tuberculose MDR XDR en pratique

 L'orateur ne souhaite pas répondre



Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI



NON



Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI



NON



Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI



NON



Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI



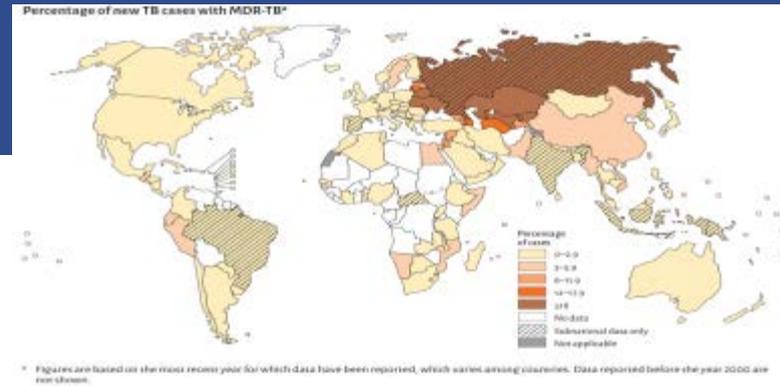
NON

Définitions

- Tuberculose résistante à la rifampicine (RR-TB)
- Tuberculose Multirésistante (MDR-TB)
 - × Résistante à au moins Rifampicine et Isoniazide
- Tuberculose Pré XDR-TB
 - × MDR-TB et Résistante à FQuinolones **ou** un injectable parmi Amikacine, Kanamycine et Capréomycine
- Tuberculose Ultra Résistante (XDR-TB)
 - × Résistante à au moins Rifampicine, Isoniazide, FQuinolones **et** un injectable parmi Amikacine, Kanamycine et Capréomycine

Suspecter une résistance

- **R primaire** : contamination de novo par une souche résistante
 - × Origine géographique, antibiogramme du cas index
- **R secondaire** : retrouvée alors que le patient a reçu plus de 1 mois de traitement => prescription de régimes thérapeutiques inadéquats ou inobservance
 - × Traitements antérieurs (permettent parfois de prédire l'ABG : anamnèse exhaustive pour débusquer les “monothérapies efficaces”)



- **Si antibiogramme initialement sensible:**
- Le patient prend-il bien son traitement?
- Est-ce que l'absorption est correcte?
- Existe-t-il des troubles de la diffusion des antibiotiques ?

Refaire l'antibiogramme et les tests génotypiques en cas de persistance de positivité des prélèvements à 3 mois



Précautions complémentaires « air »

- ◆ Masques FFP2 / EN149 pour les visiteurs, chirurgicaux pour les patients
- ◆ chambre seule, sorties interdites
- chambre en pression négative?



Négociation
Responsabilisation
accompagnement

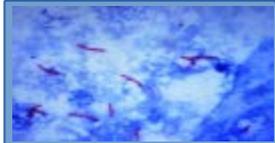
- **Durée :**
- TB Sensible : jusqu'à négativation des directs
- MDR : Jusqu'à-ce qu'une série d'expectoration soit négative en culture

Confirmer la résistance : du prélèvement à l'antibiogramme

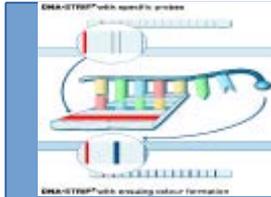
48H

à

2mois... ou plus



RpoB,
KatG, InhA,



CNR :
GyrA, rrs,
Eis,



Sequençage :
PncA, EmbB,
GyrB, EthA,
EthR...



ABG
liquide



ABG
2° ligne solide

Les tests génotypiques

- font le diagnostic de la résistance.
- L'absence de mutation n'est pas synonyme de sensibilité (résistance sur des mutations non décrites).

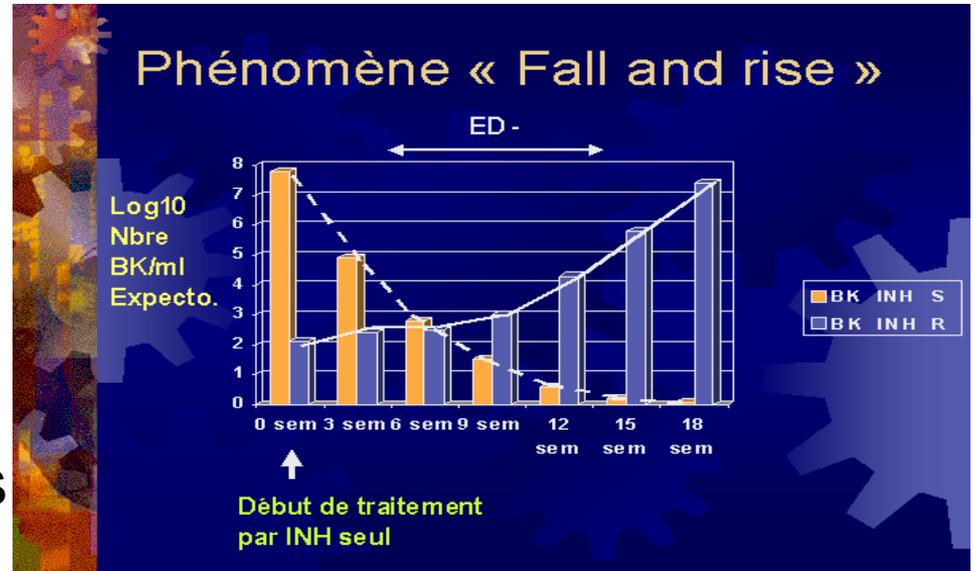
Antibiogramme (test phénotypique) : culture en présence des antibiotiques

- fait le diagnostic de la résistance et de la sensibilité.
- L'antibiogramme en milieu solide reste la méthode de référence bien que la fiabilité soit variable selon les antibiotiques testés

Traitement empirique en attendant l'ABG ?

Risque de

- sélection de résistance supplémentaire
- Prolongation de l'hospitalisation
- Aggravation des lésions



proposer pour tout prélèvement BAAR+ un test génotypique

*LOUW AJRCCM 2011

Groupe thérapeutique du CNR : RCP mensuelle

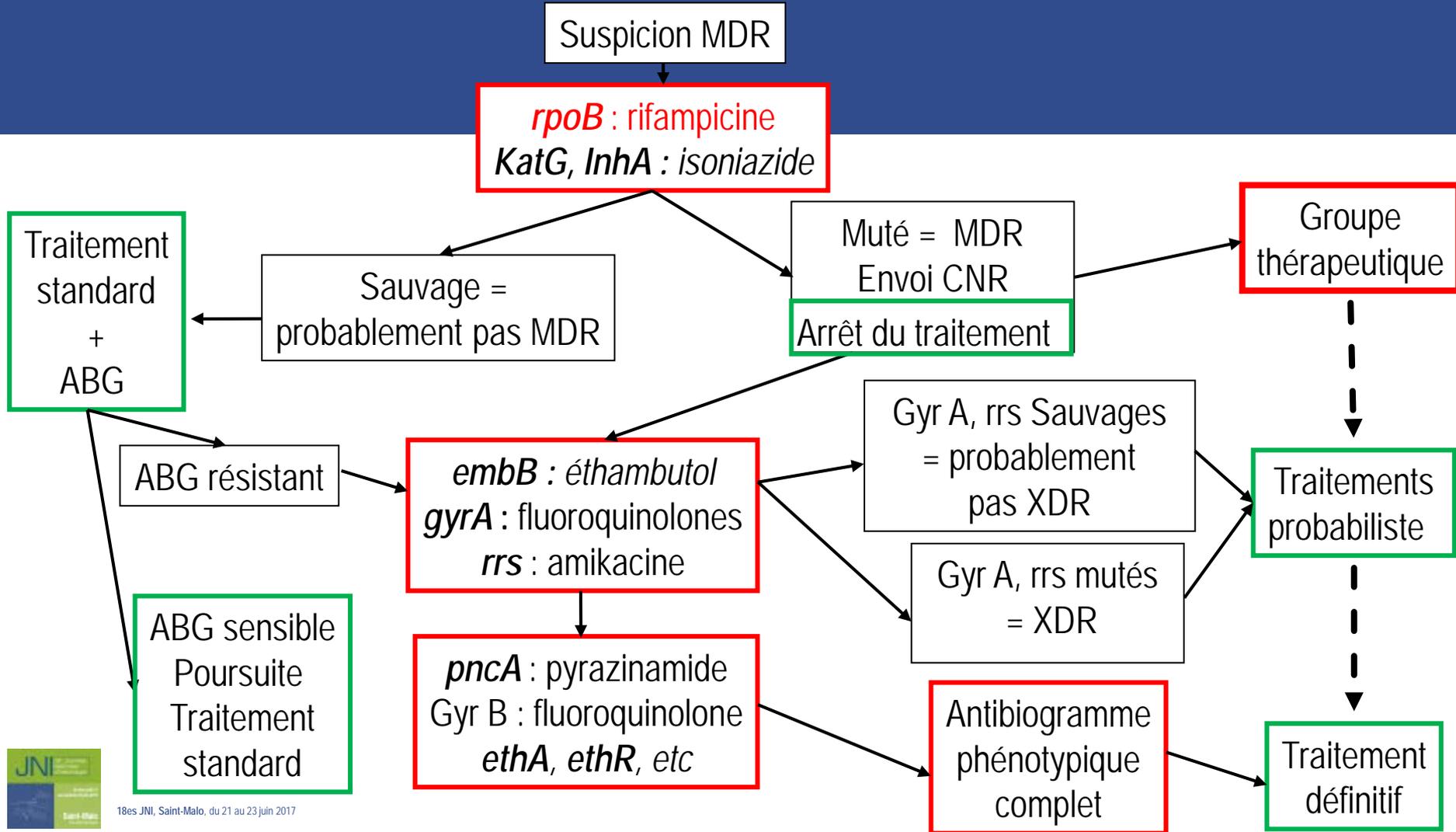
Fiche à pré remplir et envoyer au plus tard la veille

- Présentation sur place ou par téléphone

Discussion collégiale : Bactériologie, Pneumologie, Infectiologie, pédiatrie, Pharmacie, SAMU Social

- Fiche renvoyée après la réunion avec l'avis de la RCP
- Conseils courriel ou téléphoniques

RCP du CNR des Mycobactéries			Médecin référent 1 :						
Nom :	XX		Etablissement : FF						
Prénom :	YY		Service : GG						
DN/Age :	01/01/1911		Médecin référent 2 :						
sexe :	M		Etablissement :						
Type de TB :	pulmonaire		Service :						
Localisation :	LSD		Date de première TB : 2006						
social :	SDF		Ethyl/ toxico : N						
cas reliés :	N								
ATCD : O	IHIV : N	HCV : N	HBV : N	I					
Pays de naissance :	Podémie	en France depuis : 2010							
ANTIBIOGRAMME			Traitement						
date prélèvement : 01/01/2014			Date :						
nature prélèvement : expectoration									
	Géno	Phéno	01/01/2014	01/02/2014	01/04/2014				
INH	Kat G S315T								
	InhA S	R							
RIF	rpoB S531L	R							
EMB	EmbB M306V	R							
PZA	pncA S	S							
SM									
AMK		R							
KAN	rrs S	S							
CAP		S							
OF	GyrA S GyrB S	S							
MXF		S							
ETH	EthA S EthR S	S							
PAS		S							
CYC		S							
LNZ		S				neuropathie			
TMC207									
CI									
AMC/IPM									
AMC/MRP									
Evolution Bactério	Microscopie		+	-	-				
	Culture		+	+					
Histoire de la Malade									
xxxxxxxx									
Discussion / Décision									
1ère RCP	date :		Question : neuropathie au linezolide, faut-il ajouter une autre molécule?						
Médecins présents									
CNR	Bligny	Pédiatrie							
N. Veziris	M. Jactym	K. Chadelat							
L. Raskine	D. Le Du								
C. Bernard									
A. Aubry									
Pneumologie	SAMU Social	Infectiologie							
B. Dautzenberg	B. Rivoire	M. Jaspard							
C. Andrejak									



Mono résistances

- **Résistance à l'isoniazide:**

Résistance de bas niveau : R à 0,1mg/l et S à 1mg/l

Résistance de haut niveau : R à 1mg/l

Nice 2016 : 2REZ/7RE ou 2REZ/10RE en cas de TB étendue

ATS 2003 : 6REZ

Discuter l'ajout d'une FQ en cas de TB grave

- **Résistance à l'éthambutol** : 2HRZ/4HR
- **Résistance au pyrazinamide** : 3HRE/6HR
- **Résistance à la rifampicine** : Protocole MDR

Classification 2LD : mai 2016

Table 6. Medicines recommended for the treatment of rifampicin-resistant and multidrug-resistant TB¹

A. Fluoroquinolones²	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin	Lfx Mfx Gfx	
B. Second-line injectable agents	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin) ³	Am Cm Km (S)	
C. Other core second-line agents²	Ethionamide / Prothionamide Cycloserine / Terizidone Linezolid Clofazimine	Eto / Pto Cs / Trd Lzd Cfz	
D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	D1	Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid	Z E H ^h
	D2	Bedaquiline Delamanid	Bdq Dlm
	D3	<i>p</i> -aminosalicylic acid Imipenem-cilastatin ⁴ Meropenem ⁴ Amoxicillin-clavulanate ⁴ (Thioacetazone) ⁵	PAS Ipm Mpm Amx-Clv (T)

¹ This regrouping is intended to guide the design of conventional regimens; for shorter regimens lasting 9-12 months the composition is usually standardised (See Section A)

² Medicines in Groups A and C are shown by decreasing order of usual preference for use (subject to other considerations; see text)

³ 18es JNI, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

Protocole OMS MDR standard : mai 2016

Phase intensive

- Au moins 5 médicaments :
 - 1 du groupe A (FQ)
 - 1 du groupe B (2LI)
 - Au moins 2 du groupe C (Eto, Cs, Lzd, Cfz)
Sinon
 - groupe D2 (Bdq, Dlm) et
 - Ajouter groupe D3 (PAS, I/AC, M/AC, Thioacetazone)
 - Pyrazinamide (Z). Si résistance ou intolérance à Z :
ajouter un agent du groupe C ou D (préférentiellement D2)
- Le protocole peut être renforcé ensuite par le groupe D1 : E
et/ou H (haute dose)

Phase de relai : arrêt du groupe B

Groupe A : Fluoroquinolones (« nouvelle génération »)

Lévoflo >750mg/j
Moxifloxacine 400mg/j
(Gatifloxacine)

Pas de résistance croisée avec les autres groupes de l'OMS

Résistance de classe (en général)

Peut être acquise en moins de 1 semaine de ttt*

Prescription de + de 10 jours dans les 2 mois précédent le Dg de TB :
20 % de souches résistantes**

Double dose Mxf si résistance de bas niveau (ex : mutation GyrA A90V)

*wang thorax 2006

AJRCCM 2009

**Devasia



Choix des molécules

Phase intensive

- Au moins 5 médicaments :
 - 1 du groupe A (FQ)
 - 1 du groupe B (2LI) : Amikacine, Capréomycine, Kanamycine
 - Au moins 2 médicaments du groupe C

▼ Etionamide

▲ Lzd

▲ Cfz

▶ Cs

Choix des molécules

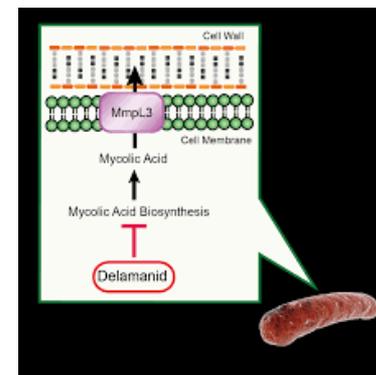
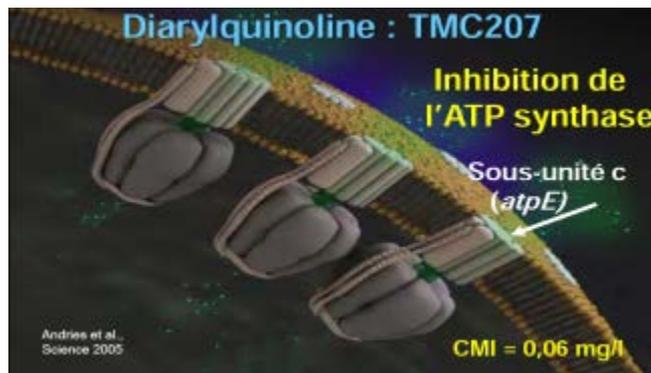
Phase intensive

- Au moins 5 médicaments :
 - 1 du groupe A (FQ)
 - 1 du groupe B (2LI)
 - Au moins 2 du groupe C (Eto, Cs, Lzd, Cfz)

Sinon

- groupe D2 : AMM Européenne 6 mois de traitement
- Bédaquiline

Délamanide



Bédaquiline, Reco OMS 2017



Méta-analyse : 537 patients MDR-TB

- Pym . ERJ 2015 phase II, multicentrique (n=205)
- Ndjeka The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2015. Analyse intermédiaire. The south African Bedaquiline Clinical Access Programme (n=195)
- Ministry of Health of Republic of Armenia and Medecins Sans Frontières (MSF). 2016. Programme Compassionnel en Arménie (n=62)
- Guglielmetti L, Clinical Infectious Diseases. 2015 Cohorte rétrospective française (n=45)
- Ministry of Health Labour and Social Affairs of Georgia and Medecins Sans Frontières (MSF). 2016 Analyse intermédiaire Programme Compassionnel en Géorgie (n=30)

Mortalité

Comparaison retrospective entre le groupe Bédaquiline et la cohorte MDR d'Afrique du Sud : 25 177 patients MDR-XDR/ 1556 ptients ayant reçu 6 mois de Bdq

Fig. 3. Meta-analysis of culture conversion at six months of bedaquiline treatment

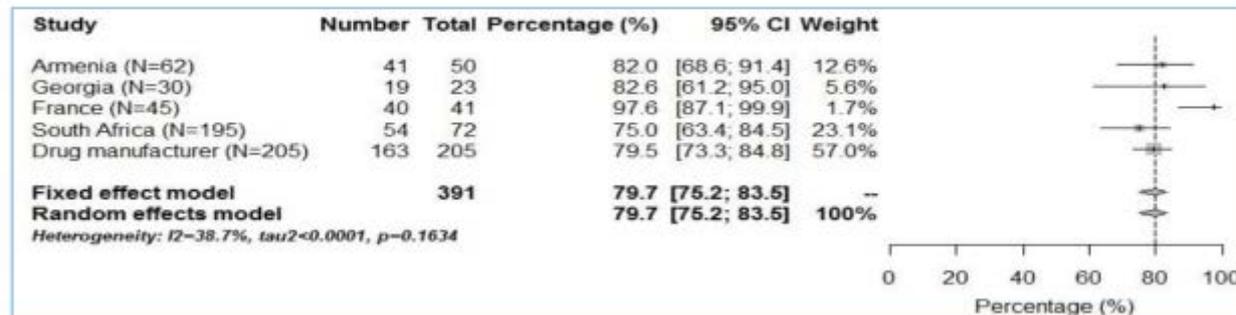


Table 5. Distribution of treatment outcomes

Outcome	S. Africa <i>n</i> = 101 (%)	France <i>n</i> = 45 (%)	Multi-centre <i>n</i> = 205 (%)	Overall*		
				<i>n</i> = 351	% (95%CI)	I^2
Cured	64 (63.4)	34 (75.5)	125(61.0)	223	63.8 (57.8-69.4)	39.5%
Death	20 (19.8)	3 (6.7)	14 (6.8)	37 [†]	10.6 (3.8-20.0)	81.7%
Lost to follow up	10 (9.9)	5 (11.1)	31 (15.1)	46	12.8 (9.2-16.8)	0%
Treatment complete	6 (5.9)	2(4.4)	3 (1.5)	11	3.3 (0.7-7.3)	58.7%
Treatment failure	1 (1.0)	1 (2.2)	32(15.6) [‡]	34	5.2 (0.0-16.3)	92.2%
Treatment success	70 (69.3)	36 (80.0)	128 (62.4)	234	69.3 (59.7 – 78.2)	64.9%

Notes—. *Random effects meta-analysis of proportions for 3 studies; [†]Subgroup analysis for death rates by HIV status (HIV positive: 17.2% [95% CI 10.3-27.1], $I^2=0\%$; HIV negative: 8.3% [95% CI 2.0-29.3, $I^2=80.8\%$); [‡]For the multi-centre study, a missing equals failure approach was used.

- Afrique du sud : Mortalité inférieure dans le groupe bdq
- Recommandation durée de ttt par Bdq : 6 mois

OPC 67683 : Délamanide

Nitro-dihydro-imidazooxazole

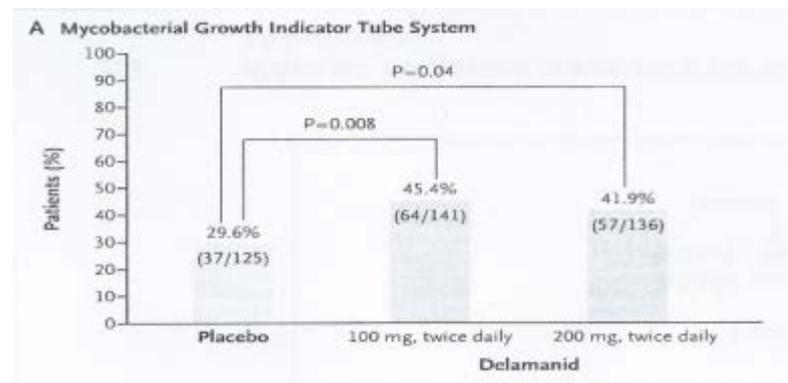
Inhibe synthèse de l'acide mycolique

481 pts

négativation des expectorations en culture après 2 mois de traitement de 2° ligne avec placebo ou 100 mgx2/j ou 200mgx2/J (randomisée double aveugle)

Gler;NEJM juin 2012

21/11/13 autorisation européenne de mise sur le marché conditionnelle



ECG : allongement du QTc
hépatotoxicité

Étude 116: ouverte 421 patients suivi à 24 mois

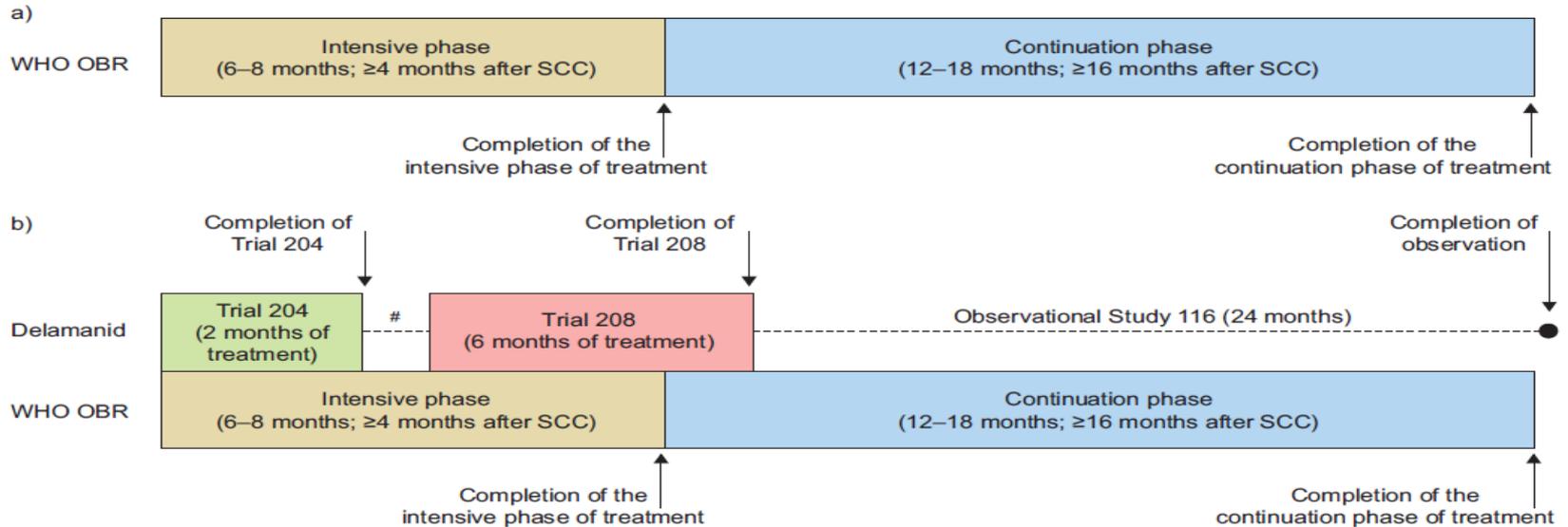


FIGURE 1. World Health Organization (WHO) recommended treatment for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and the design of delamanid Trial 204, Trial 208 and Study 116. a) WHO optimised background treatment regimen (OBR) recommendations for the treatment of MDR-TB [19]. b) Otsuka (Otsuka, Tokyo, Japan) design for Trial 204, Trial 208 and Study 116 (delamanid trials/study). SCC: sputum culture conversion. #: time varied between the completion of Trial 204 and the initiation of Trial 208 based on local approval processes.

- Skripconoka et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2013;41:1393-1400.

Délamanide : suivi à 24 mois (3)

- 421 patients
- 192 ont reçu Délamanide > 6mois (A)
- 229 ont reçu placebo ou Délamanide < 6mois (B)
- Dont 56 XDR (44 A et 12 B)

- Skripconoka ERJ (2013)

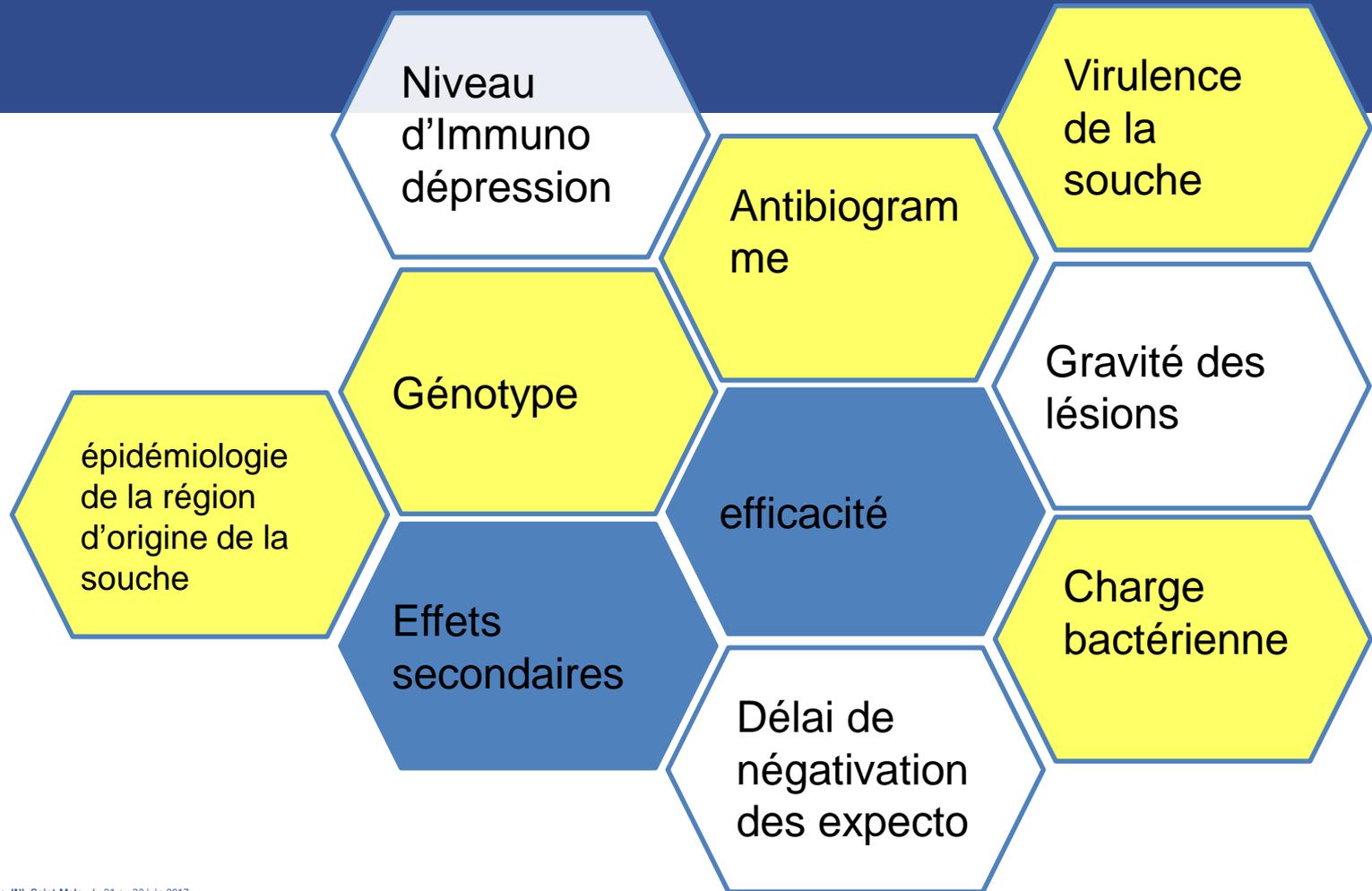
	A : ttt>6mois	B : ttt<6mois	p
succès	74,5%	55%	<0,001
Ttt complété	17,2%	6,6%	<0,001
DC	1%	8,3%	<0,001
XDR succès	61,4%	50%	
XDR DC	0	3 (25%)	

Protocole OMS MDR standard : mai 2016

Phase intensive

- Au moins 5 médicaments :
 - 1 du groupe A (FQ)
 - 1 du groupe B (2LI)
 - Au moins 2 du groupe C (Eto, Cs, Lzd, Cfz)
Sinon
 - groupe D2 (Bdq, Dlm) et
 - Ajouter groupe D3 (PAS, I/AC, M/AC, Thioacetazone)
 - Pyrazinamide (Z). Si résistance ou intolérance à Z :
ajouter un agent du groupe C ou D (préférentiellement D2)
- Le protocole peut être renforcé ensuite par le groupe D1 : E
et/ou H (haute dose)

Phase de relai : arrêt du groupe B



8 mois phase intensive

20 mois au total

Table 8. Odds ratios of treatment success by duration of intensive phase and total treatment

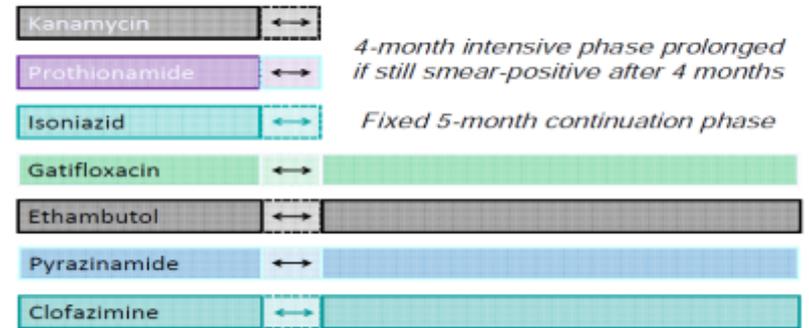
Duration of intensive phase of treatment			Total duration of treatment ^a		
Duration (months)	Observations	Adjusted odds ratio (95% CLs) ^b	Duration (months)	Observations	Adjusted odds ratio (95% CLs) ^b
1–2.5	308	1.0 (ref)	6.0–12.5	743	1.0 (ref)
2.6–4.0	1406	1.2 (0.5–2.9)	12.6–15.5	384	2.4 (1.5–3.6)
4.1–5.5	481	2.4 (1.3–4.3)	15.6–18.5	1646	4.6 (2.0–10.4)
5.6–7.0	377	3.7 (1.9–7.1)	18.6–21.5	612	9.3 (5.8–15.0)
7.1–8.5	172	5.1 (2.1–12.7)	21.6–24.5	435	6.8 (4.2–11.1)
8.6–20	792	2.2 (1.2–3.9)	24.6–27.5	207	8.2 (4.2–15.9)
			27.6–30.5	106	2.4 (1.2–5.0)
			30.6–36	48	1.3 (0.6–2.7)

^a Only in patients with no previous treatment for MDR-TB.

^b Adjusted for age, sex, HIV status, previous TB treatment, previous MDR-TB treatment and extent of disease.

XDR : ≥ 24 mois

The (minimum) 9-month regimen for MDR in Bangladesh (220 €)



Van Deun A, et al. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:684-92

Méthodologie

Observationnelle, Historique
 Non randomisée, Ouvert
 206/221 patients
 Succès 87,9 %

Traitement « court »

Regimen	Months	Location	Success	Citation
4 ⁺ KGfx _{hd} PthH _{hd} CfzEZ 5Gfx _{hd} CfzEZ	9+	Bangladesh	85%	Aung et al, IJTLD, 2014
4 ⁺ KGfxPthCfzH _{hd} EZ 8GfxPthCfzEZ	12+	Cameroon	89%	Kuaban et al., IJTLD, 2014
4 ⁺ KGfx _{hd} PthH _{hd} CfzEZ 8Gfx _{hd} CfzEZ	12+	Niger	85%	Piubello et al., IJTLD, 2015

OMS : reco mai 2016

REGIMEN COMPOSITION

4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-Hhigh-dose-E / 5 Mfx-Cfz-Z-E

Km=Kanamycin; Mfx=Moxifloxacin; Pto=Prothionamide; Cfz=Clofazimine; Z=Pyrazinamide; Hhigh-dose= high-dose Isoniazid;
E=Ethambutol

OMS : reco mai 2016

CONFIRMED RIFAMPICIN-RESISTANT OR MDR-TB

CRITERIA: Do any of the following apply ?

- ✓ Confirmed resistance or suspected ineffectiveness to a medicine in the shorter MDR-TB regimen (except isoniazid resistance)
- ✓ Exposure to ≥ 1 second-line medicines in the shorter MDR-TB regimen for >1 month
- ✓ Intolerance to ≥ 1 medicines in the shorter MDR-TB regimen or risk of toxicity (e.g. drug-drug interactions)
- ✓ Pregnancy
- ✓ Extrapulmonary disease
- ✓ At least one medicine in the shorter MDR-TB regimen not available in the programme

NO

Shorter MDR-TB regimen

Intensive phase

Duration: 4-6 months

Composition: 4 second-line drugs

Continuation phase

Duration: 5 months

Composition: 2 second-line drugs

Supported by selected first-line TB drugs

FAILING REGIMEN, DRUG INTOLERANCE,
RETURN AFTER INTERRUPTION >2 MONTHS,
EMERGENCE OF ANY EXCLUSION CRITERION

YES

Individualised ("conventional") MDR/RR-TB regimens

Intensive phase

Duration: Up to 8 months

Composition: 4 or more second-line drugs

Continuation phase

Duration: 12 months or more

Composition: 3 or more second-line drugs

Supported by selected first-line TB drugs

Limited Benefit of the New Shorter Multidrug-Resistant Tuberculosis Regimen in Europe.

Lange C^{1,2,3,4,5}, Duarte R⁶, Fréchet-Jachym M⁷, Guenther G^{1,2,3,5}, Guglielmetti L^{7,8}, Olaru ID^{1,2,3}, Oliveira O⁶, Rumetshofer R⁹, Veiziris N^{8,10}, van Leth F^{11,12}; European MDR-TB database collaboration *.

Entre 2001 et 2016

1140 patients avec MDR-TB provenant de :

3 centres spécialisés: Autriche (Otto-Wagner-Spital, Vienna), France (Bligny Hospital, Briis-sous-Forges), Allemagne (Research Center Borstel)

Base de donnée nationale du Portugal

Base de donnée du réseau TB net incluant des patients de 23 centres de traitement dans 16 pays européens

Moins de 8 % des patients atteints de MDR-TB en Europe pour lesquels un antibiogramme est disponible **seraient éligibles au traitement court** proposé par l'OMS en 2016

Gérer les effets secondaires

Molécules	Effets secondaires	Dosages
Pyrazinamide	Hépatite	Oui
Ethambutol	NORB (surtout si durée ttt > 3 mois)	Oui
Streptomycine, Amikacine, Kanamycine, Capréomycine	Rein, audition	Oui (amikacine) Non pour les autres
Fluoroquinolone	Tendinopathie, augmentation QT, arthralgies, allergie...	Oui
Ethionamide	Alopécie, acnée, troubles digestifs, cytolyse, polynévrite, NORB, troubles de l'humeur, hypothyroïdie (1% des patients, réversible) Potentialisation des effets secondaires de la Cyclosérine (neurotoxicité) et du PAS (hépatotoxicité, dysthyroïdie) Supplémentation en B6	oui
Cyclosérine	Troubles neuropsychiques : délire, dépression, vertiges, céphalées, somnolence, myoclonies, crises convulsives... Fièvre, rash. Supplémentation en B6	Oui
PAS	Troubles digestifs : épigastralgies, diarrhée, nausées, vomissements, malabsorption (vit K) avec baisse TP Hépatite, hypothyroïdie, toxicité hématologique, risque d'AH si déficit en G6PD, diminue l'acétylation de l'Isoniazide	Non
Linézolide	Neuro (polynévrite, NORB), hématologie (cytopénies), acidose lactique, interactions IMAO, hépatite, pancréatite	Oui
Clofazimine	Allongement QT, coloration peau, photosensibilité, ichtyose, nausées, vomissements, diarrhées	Non
Amox - Ac clav Pénème – Ac clav	Risque allergique, risque portage BHR ? Infections fongiques ++	Oui
Bedaquiline, délamaniide	Allongement QT	oui

Fiche « Prescription et suivi des traitements anti-tuberculeux ». Sanatorium de Bligny.

	CMI	Posologie	Modalités	Ex Clinique ECG (QT) OPH ORL	Bilan Bio	Dosages médicamenteux		
						Fréq	Pic	Résiduel
Isoniazide	0,05	5 mg/kg/j	A 2 heures de distance de tout repas : - A jeun le matin - ou à 10h		BH 1/mois	1 fois	H3 : 1 à 2 mg/l	
Rifampicine	0,20	8-12 mg/kg/j			BH 1/mois			
Pyrazinamide	5	20-25 mg/kg/j			BH 2/sem			
Ethambutol	1	15-20 mg/kg/j		Vision couleurs 1/mois				
Amikacine	0,5	10-15 mg/kg/j puis selon dosages	IV sur 1 heure ou IM	Audiogramme 1/mois	Iono 1/sem	1/mois	IV : fin de perf IM : H1 15 à 20 mg/l	<0.5mg/l
Capréomycine	1	15 mg/kg/j						
Streptomycine	0,5	15 mg/kg/j						
Fluoroquinolone	0,25 0,12	Moxifloxacin 400 mg/j (Levofloxacin 1g/j)	A distance du Fer	Tendinopathies ECG : Initial puis après début du traitement		1 fois	Pic H2 : 3 à 5 mg/l	+/-0.5mg/l
Ethionamide (TRECATOR) ATU	0,5	250 mg puis augmentation par palier de 250 mg tous les 7 jours jusqu'à 15mg/kg/j si tolérance ok	En 1 prise par jour		BH 1/sem TSH 1/mois			
PAS ATU de cohorte	0,1	150mg/Kg/j	En 1 à 3 prises aux repas <u>A distance des autres anti-tuberculeux</u> avec jus d'orange ou yaourt		BH 1/mois TSH 1/mois TP 1/mois			
Cyclosérine ATU	10	250 mg/j pendant 7 jours puis 500 mg/j puis selon dosages	En 1 prise par jour Supplémentation B6,PP	Suivi neuro-psychiatrique		1/mois	H4 : 20 à 30mg/l (hors nomencl.)	<5mg/l
Linézolide		600 mg/j		Ex neuro (Polynévrite MI) Vision couleurs 1/mois	BH 1/sem NFS 1/sem	1 fois	Pic H2 : 15mg/l (au moins >5mg/l sous 600mg)	2 à 6 mg/l
Bedaquiline (TMC207) ATU	EC	400 mg/j pendant 15 jours puis 200 mg x3/sem	Avec le repas	ECG : J1, J15, puis 1/mois. Si associé à autre médic allongeant le QT : 1/sem				
Amox-Ac-Clav + Imipénème ou Méropénème		1g x3 + 1gx3 /jour	Tienam après Augmentin	Voie d'abord			10-20mg/l	
Clofazimine		100 mg/j		ECG avant puis sous ttt				

S'assurer de l'observance

- Education thérapeutique
- Place de l'interprétariat ++
- Stabilisation psychosociale
- Couverture sociale
- Lieu d'hébergement
- Fluidité de la filière de soins

Service de traduction
50 000€/ans

LA TUBERCULOSE



EMLT
Equipe Mobile
du Samu social

Equipe de liaison
en addictologie

Conclusion

Utilisation systématique des tests génotypiques
Collaboration multidisciplinaire pour l'élaboration des
protocoles (staff thérapeutique au CNR-MyRMA)

tel : **01 42 16 20 83**

Épargner les fluoroquinolones

Gérer les effets secondaires

Valider le « traitement court », les nouveaux protocoles

Favoriser l'observance

Registre des MDR recommandé par l'OMS



Remerciements :

L. Guglielmetti, D. Le Dû, B. Lemaire, D.
Marigot Outandi, D. Szmigiel,

