



Best of 'Tuberculose MDR/XDR'

Prof. Pierre Tattevin

Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale
Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes, France

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

Intervenant : Tattevin Pierre

Titre : Best of 'Tuberculose MDR/XDR'



Consultant ou membre d'un conseil scientifique

Basiléa, The Medicines company, Janssen & Janssen, AstraZeneca, Astellas,



OUI



NON



Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

AstraZeneca, Astellas



OUI



NON



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

MSD, Pfizer, Janssen & Janssen, AstraZeneca, Astellas,



OUI



NON



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



OUI



NON

TB MDR & XDR

- TB-MDR = résistance à INH & RMP
- XDR = MDR 'aggravée'
 - Résistance à toutes les quinolones (oflo, lévoflo, moxiflo, etc.)
 - Résistance à ≥ 1 injectable de 2^{ème} ligne (amikacine, kanamycine, capréomycine)
- OMS
 - 500 000 nouveaux cas de MDR chaque année (5% total TB)
 - 136 000 diagnostiqués 'MDR' et notifiés
 - 97 000 traités => 48% succès, 25% perdus de vue

TB MDR & XDR

- TB-MDR = résistance à INH & RMP
- XDR = MDR 'aggravée'
 - Résistance à toutes les quinolones (oflo, lévofloxacine)
 - Résistance à ≥ 1 injectable de 2^{ème} ligne (amikacine, capréomine)
- OMS
 - 500 000 nouveaux cas de MDR chaque année (2010-2014)
 - 136 000 diagnostiqués 'MDR' et notifiés
 - 97 000 traités => 48% succès, 25% perdus de vue

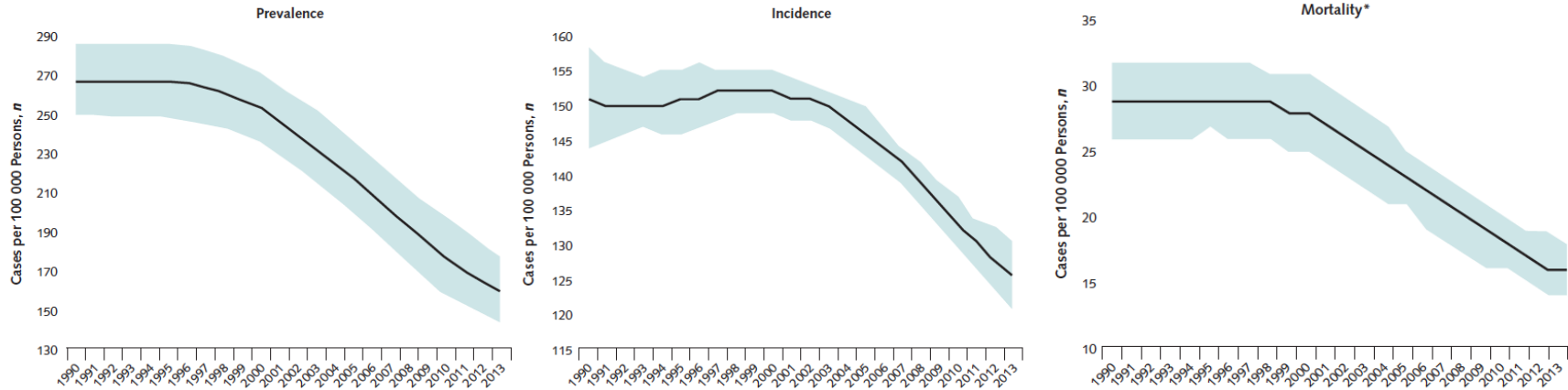
La cascade des TB-MDR:

'Seules 10% des TB-MDR dans le Monde sont diagnostiquées, traitées, et guéries'

Global Tuberculosis Control: Toward the 2015 Targets and Beyond

Emilio Dirlikov, PhD; Mario Raviglione, MD; and Fabio Scano, MD

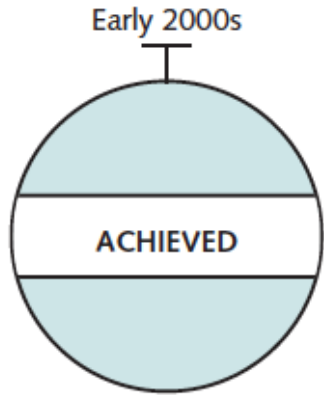
Figure 2. Global tuberculosis trends in prevalence, incidence, and mortality per 100 000 population, 1990 to 2013.



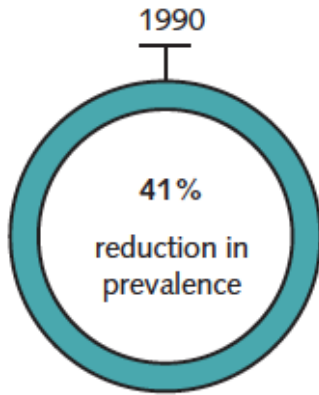
● Paradoxe

- Le contrôle global de la TB dans le Monde progresse...
- Et pourtant, émergence rapide des TB-MDR (+ 47% entre 2010 et 2013)

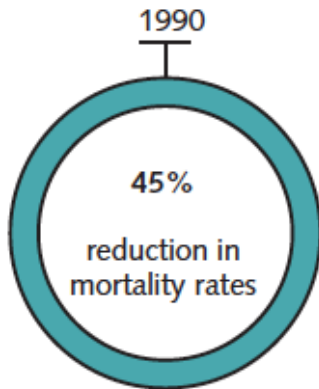
Progress Toward the 2015 Targets



Goal: Halt and begin to reverse the incidence of TB

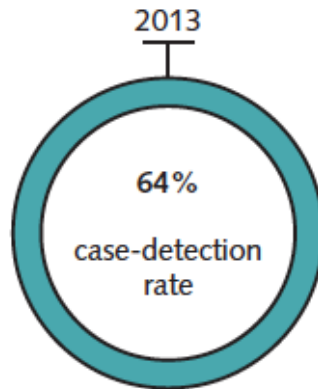
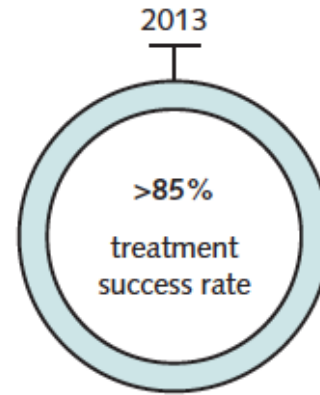
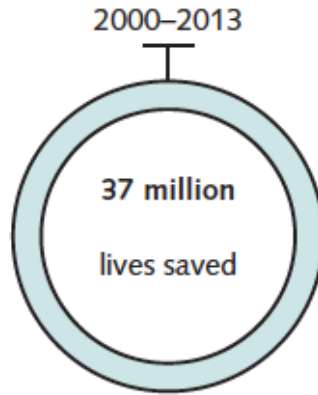


Goal: 50% reduction



Goal: 50% reduction

Additional Indicators



Contrôle global de la TB dans le Monde

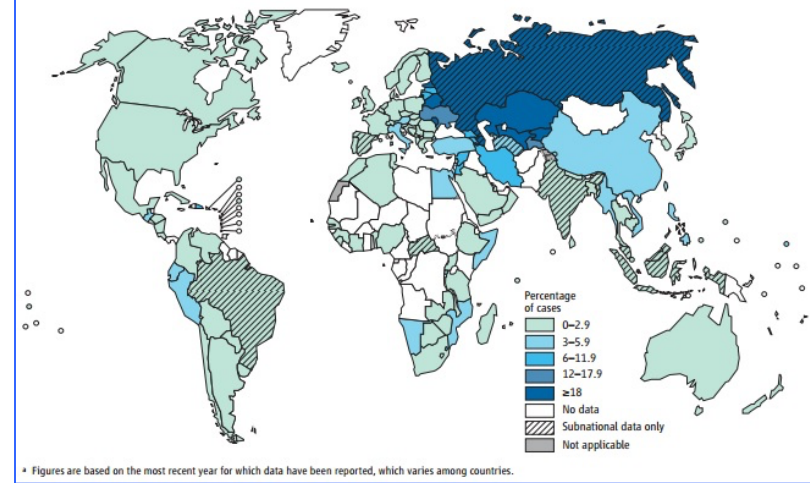
Multidrug-Resistant Tuberculosis in Europe, 2010–2011



Gunar Günther, Frank van Leth, Sofia Alexandru, Neus Altet, Korkut Avsar, Didi Bang, Raisa Barbuta, Graham Bothamley, Ana Ciobanu, Valeriu Crudu, Manfred Danilovits, Martin Dedicoat, Raquel Duarte, Gina Gualano, Heinke Kunst, Wiel de Lange, Vaira Leimane, Cecile Magis-Escurra, Anne-Marie McLaughlin, Inge Muylle, Veronika Polcová, Emanuele Pontali, Christina Popa, Rudolf Rumetshofer, Alena Skrahina, Varvara Solodovnikova, Victor Spinu, Simon Tiberi, Piret Viiklèpp, Christoph Lange, TBNET¹

- Une Europe 'à 2 vitesses' pour les TB-MDR
 - 1,6 nouveaux cas de MDR / 100 000 hab. / an dans l'UE
 - 16 / 100 000 / an pour l'Europe hors UE
- Etude TB-net: 380 TB-MDR, 16 pays (2010-2011)
 - 52% des TB-MDR = résistance 'primaire' (patient jamais traité)
- Co-résistances
 - PZA (60%), injectables de 2ème ligne (27%), quinolones (18%)
 - 7% des TB-MDR d'Europe sont XDR
- FDR de TB-MDR (témoins TB non-MDR, n=378)
 - ATCD de traitement TB
 - Mais pas: prison, VIH, drogues, migrant, SDF, etc..

Percentage of new TB cases with MDR-TB^a



Multidrug-Resistant Tuberculosis in Europe, 2010–2011



Gunar Günther, Frank van Leth, Sofia Alexandru, Neus Altet, Korkut Avsar, Didi Bang, Raisa Barbuta, Graham Bothamley, Ana Ciobanu, Valeriu Crudu, Manfred Danilovits, Martin Dedicoat, Raquel Duarte, Gina Gualano, Heinke Kunst, Wiel de Lange, Vaira Leimane, Cecile Magis-Escurra, Anne-Marie McLaughlin, Inge Muylle, Veronika Polcová, Emanuele Pontali, Christina Popa, Rudolf Rumetshofer, Alena Skrahina, Varvara Solodovnikova, Victor Spinu, Simon Tiberi, Piret Viiklapp, Christoph Lange, TBNET¹

- Une Europe 'à 2 vitesses' pour les TB-MDR
 - 1,6 nouveaux cas de MDR / 100 000 hab. / an dans l'UE
 - 16 / 100 000 / an pour l'Europe hors UE
- Etude TB-net: 380 TB-MDR, 16 pays (2010-2011)
 - 52% des TB-MDR = résistance 'primaire' (patient jamais traité)
- Co-résistances
 - PZA (60%), injectables de 2ème ligne (27%), quinolones (18%)
 - 7% des TB-MDR d'Europe sont XDR
- FDR de TB-MDR (témoins TB non-MDR, n=378)
 - ATCD de traitement TB
 - Mais pas: prison, VIH, drogues, migrant, SDF, etc..

3 mauvaises nouvelles:

- **Transmission 'efficace'**
(50% des nouveaux cas sont des résistances primaires)
- **TB-MDR toujours fabriquées**
(seul FDR = traitement TB)
- **Co-résistances fréquentes**

Treatment Outcomes of Patients With Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis According to Drug Susceptibility Testing to First- and Second-line Drugs: An Individual Patient Data Meta-analysis

Mayara L. Bastos,^{1,2} Hamidah Hussain,³ Karin Weyer,⁴ Lourdes Garcia-Garcia,⁵ Vaira Leimane,⁶ Chi Chiu Leung,⁷ Masahiro Narita,⁸ Jose M. Penã,⁹ Alfredo Ponce-de-Leon,¹⁰ Kwonjune J. Seung,¹¹ Karen Shean,¹² José Sifuentes-Osornio,¹⁰ Martie Van der Walt,¹³ Tjip S. Van der Werf,¹⁴ Wing Wai Yew,¹⁵ and Dick Menzies^{16,17}
the Collaborative Group for Meta-analysis of Individual Patient Data in MDR-TB^a



- Efficacité des composantes des traitements de TB-MDR et XDR mal connues
 - Recommandations (OMS, HCSP): au moins 4 anti-TB probablement efficaces
 - Etudes randomisées rares
- Méta-analyse de données individuelles de 8955 patients (31 cohortes)
 - Tests de sensibilité de qualité (équivalent CNR) => 8550 TB-MDR, 405 TB-XDR
 - Détails sur traitement reçus

OR of Treatment Success if Susceptible to the Drug Used (Cure/Complete vs Failure/Relapse);
Reference = Resistant to the Drug Used

Drug Used	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) ^a
Pyrazinamide	2.0 (1.3–3.1)	1.9 (1.3–2.9)
Ethambutol	1.8 (1.2–2.6)	1.7 (1.2–2.4)
Streptomycin ^b	1.9 (1.1–3.2)	1.7 (1.0–3.0)
Kanamycin or amikacin ^b	3.9 (2.0–7.3)	3.4 (1.7–6.9)
Capreomycin ^b	2.3 (1.4–3.7)	2.4 (1.4–4.0)
Ofloxacin ^b	5.3 (3.5–8.2)	4.6 (2.7–8.0)
Levofloxacin and other later-generation quinolones ^b	3.5 (1.8–7.0)	3.2 (1.6–6.7)
Ethionamide or prothionamide	2.4 (1.9–3.1)	2.3 (1.8–3.0)
Cycloserine	2.3 (1.5–3.3)	2.2 (1.5–3.3)
PAS	2.2 (1.5–3.0)	2.0 (1.3–3.1)

OR of Treatment Success if Susceptible to the Drug Used (Cure/Complete vs Failure/Relapse);
Reference = Resistant to the Drug Used

Drug Used	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) ^a
Pyrazinamide	2.0 (1.3–3.1)	1.9 (1.3–2.9)
Ethambutol	1.8 (1.2–2.6)	1.7 (1.2–2.4)
Streptomycin ^b	1.9 (1.1–3.2)	1.7 (1.0–3.0)
Kanamycin or amikacin ^b	3.9 (2.0–7.3)	3.4 (1.7–6.9)
Capreomycin ^b	2.3 (1.4–3.7)	2.4 (1.4–4.0)
Ofloxacin ^b	5.3 (3.5–8.2)	4.6 (2.7–8.0)
Levofloxacin and other later-generation quinolones ^b	3.5 (1.8–7.0)	3.2 (1.6–6.7)
Ethionamide or prothionamide	2.4 (1.9–3.1)	2.3 (1.8–3.0)
Cycloserine	2.3 (1.5–3.3)	2.2 (1.5–3.3)
PAS	2.2 (1.5–3.0)	2.0 (1.3–3.1)

Effects of Treatment Interruption Patterns on Treatment Success Among Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis in Armenia and Abkhazia

Mathieu Bastard,¹ Elisabeth Sanchez-Padilla,¹ Cathy Hewison,² Armen Hayrapetyan,³ Shazina Khurkhumal,⁴ Francis Varaine,² and Maryline Bonnet¹

¹Epicentre, and ²Médecins Sans Frontières, Paris, France; ³National Tuberculosis Program, Yerevan, Armenia; and ⁴National Tuberculosis Program, Sukhumi, Abkhazia



● Programme MSF TB-MDR Arménie & Abkhazie (Géorgie)

- 393 TB-MDR traitées selon recos OMS (au moins 4 molécules efficaces, 18-24 mois, DOT)
- Succès (guérison et/ou traitement complété) = 43,5%

● Analyse des interruptions de traitement

- Incidence et durée
- Raisons (patients ou docteurs)
- Impact sur le pronostic

Effects of Treatment Interruption Patterns on Treatment Success Among Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis in Armenia and Abkhazia

Mathieu Bastard,¹ Elisabeth Sanchez-Padilla,¹ Cathy Hewison,² Armen Hayrapetyan,³ Shazina Khurkhumal,⁴ Francis Varaine,² and Maryline Bonnet¹

¹Epicentre, and ²Médecins Sans Frontières, Paris, France; ³National Tuberculosis Program, Yerevan, Armenia; and ⁴National Tuberculosis Program, Sukhumi, Abkhazia

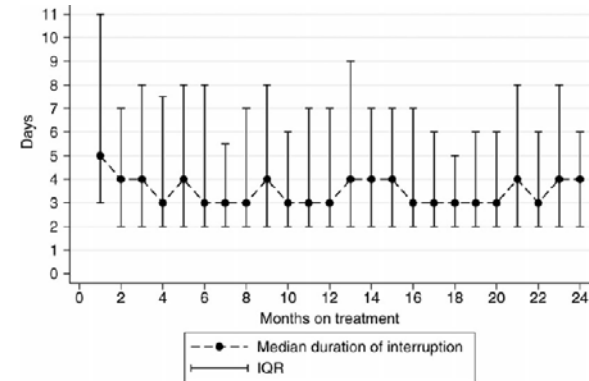


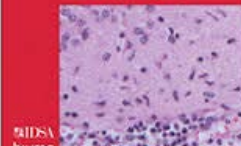
● Principaux résultats

- 323 patients (82%) ont 1 interruption (au moins 2 j consécutifs) ou +
- Raisons = 2/3 'patient' (refus, absence), 1/3 'médicale' (tolérance)

● Interruptions de traitement associées à échec si :

- Durée interruption(s) > 3 jours
- Intervalle entre 2 interruptions < 10 jours
- Interruption dans les 3 premiers mois (univarié seulement)





Effects of Treatment Interruption Patterns on Treatment Success Among Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis in Armenia and Abkhazia

Mathieu Bastard,¹ Elisabeth Sanchez-Padilla,¹ Cathy Hewison,² Armen Hayrapetyan,³ Shazina Khurkhumal,⁴ Francis Varaine,² and Maryline Bonnet¹

¹Epicentre, and ²Médecins Sans Frontières, Paris, France; ³National Center for Tuberculosis Control, Yerevan, Armenia; ⁴Abkhazian Center for Tuberculosis Control, Sukhumi, Abkhazia

● Principaux résultats

- 323 patients (82%) ont 1 interruption (au moins)
- Raisons = 2/3 'patient' (refus, absence) et 1/3 'système de santé'

● Interruptions de traitement associées à échec

- Durée interruption(s) > 3 jours
- Intervalle entre 2 interruptions < 10 jours
- Interruption dans les 3 premiers mois (univarié seulement)

Messages:

● Même avec DOT, interruptions de traitement fréquentes (80% !)

● Impact sur pronostic si > 3 j, répétées à court terme (< 10 j) ou précoces (M0-M3)

● Réagir vite !

Clofazimine for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Study in China

Shenjie Tang,^{1,a} Lan Yao,^{2,a} Xiaohui Hao,^{2,a} Yidian Liu,^{2,a} Linhai Zeng,^{2,a} Gang Liu,³ Mingwu Li,⁴ Fujian Li,⁵ Meiyong Wu,⁶ Yousheng Zhu,⁷ Hua Sun,⁸ Jin Gu,² Xiafang Wang,⁵ and Zhanjun Zhang²

¹Tuberculosis Multi-Disciplinary Diagnosis and Treatment Centre, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, ²Tuberculosis Center for Diagnosis and Treatment, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, ³Anhui Chest Hospital, ⁴Kunming Third People's Hospital, ⁵Hangzhou Red Cross Hospital, ⁶Souzhou Fifth People's Hospital, ⁷Anhui Tongling Second People's Hospital, and ⁸Shanghai Minhang Center for Disease Control and Prevention, China



● Les atouts de la clofazimine

- Efficace sur les BK à métabolisme ralenti (hypoxie) => **prévention rechutes**
- Efficace dans les **modèles murins** de TB-MDR
- Contenu dans le régime 'Bangladesh' (9 mois de traitement des TB-MDR, 88% succès, n=206)

● Etude multicentrique randomisée (6 centres spécialisés Chinois, 2010-11)

- **Adultes**, TB-MDR bacillifère, échec des traitements antérieurs, **VIH**
- Etude de **supériorité** (hypothèse **78% vs. 48% succès**) => 52 patients/bras
- Traitement = 5 molécules probablement efficaces +/- **clofazimine, 100 mg x 2/j x 21 mois** (sans insu)

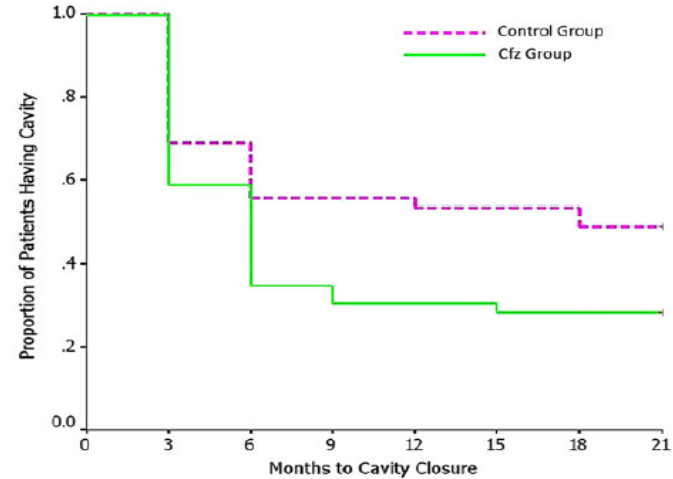
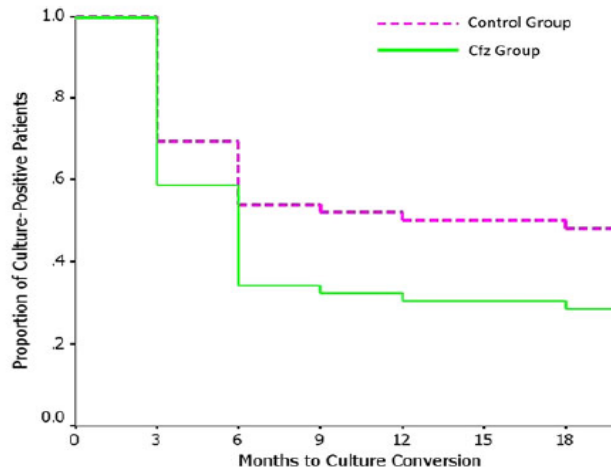


Clofazimine for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Study in China

Shenjie Tang,^{1,a} Lan Yao,^{2,a} Xiaohui Hao,^{2,a} Yidian Liu,^{2,a} Linhai Zeng,^{2,a} Gang Liu,³ Mingwu Li,⁴ Fujian Li,⁵ Meiyung Wu,⁶ Yousheng Zhu,⁷ Hua Sun,⁸ Jin Gu,² Xiafang Wang,⁵ and Zhanjun Zhang²

¹Tuberculosis Multi-Disciplinary Diagnosis and Treatment Centre, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, ²Tuberculosis Center for Diagnosis and Treatment, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, ³Anhui Chest Hospital, ⁴Kunming Third People's Hospital, ⁵Hangzhou Red Cross Hospital, ⁶Suzhou Fifth People's Hospital, ⁷Anhui Tongling Second People's Hospital, and ⁸Shanghai Minhang Center for Disease Control and Prevention, China

● Efficacité



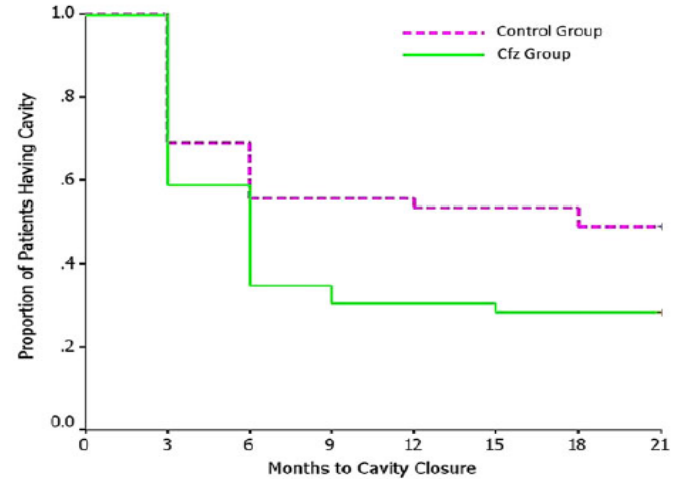
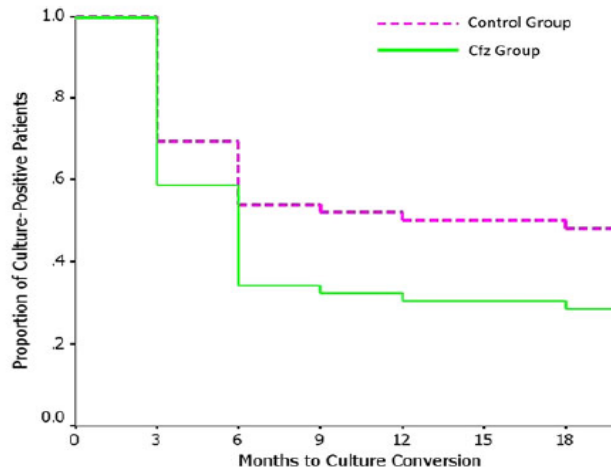


Clofazimine for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Study in China

Shenjie Tang,^{1,a} Lan Yao,^{2,a} Xiaohui Hao,^{2,a} Yidian Liu,^{2,a} Linhai Zeng,^{2,a} Gang Liu,³ Mingwu Li,⁴ Fujian Li,⁵ Meiyung Wu,⁶ Yousheng Zhu,⁷ Hua Sun,⁸ Jin Gu,² Xiafang Wang,⁵ and Zhanjun Zhang²

¹Tuberculosis Multi-Disciplinary Diagnosis and Treatment Centre, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, ²Tuberculosis Center for Diagnosis and Treatment, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, ³Anhui Chest Hospital, ⁴Kunming Third People's Hospital, ⁵Hangzhou Red Cross Hospital, ⁶Suzhou Fifth People's Hospital, ⁷Anhui Tongling Second People's Hospital, and ⁸Shanghai Minhang Center for Disease Control and Prevention, China

● Efficacité



● Tolérance

_Pigmentation 94%, ichtyose 47% => 100% réversibilité

Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline

Andreas H. Diacon, M.D., Ph.D., Alexander Pym, M.D., Ph.D., Martin P. Grobusch, M.D., Ph.D., Jorge M. de los Rios, M.D., Eduardo Gotuzzo, M.D., Irina Vasilyeva, M.D., Ph.D., Vaira Leimane, M.D., Koen Andries, D.V.M., Ph.D., Nyasha Bakare, M.D., M.P.H., Tine De Marez, Ph.D., Myriam Haxaire-Theeuwes, D.D.S., Nacer Lounis, Ph.D., Paul Meyvisch, M.Sc., Els De Paepe, M.Sc., Rolf P.G. van Heeswijk, Pharm.D., Ph.D., and Brian Dannemann, M.D., for the TMC207-C208 Study Group*



● Bédaquiline

- Diarylquinoline, inhibe l'ATP synthase des mycobactéries (TMC207 => Sirturo)
- Efficace dans les **modèles murins** de TB-MDR, sur les TB multi-sensibles, et dans une étude pilote

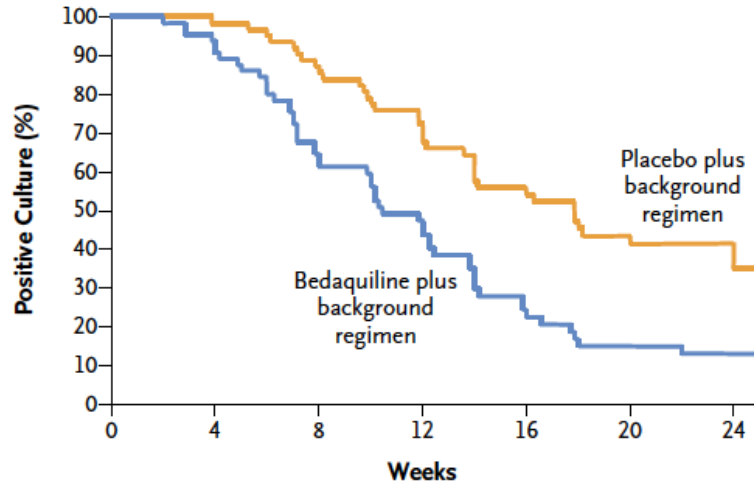
● Etude multicentrique randomisée double aveugle (Afrique/Asie/Amérique Latine)

- **Adultes**, TB-MDR **bacillifère**, jamais traitée pour TB-MDR
- **Exclusion**: VIH si CD4 < 300/mm³, TB extra-pulmonaire sévère, FDR troubles du rythme, alcool, drogues
- Moxiflo et médicaments actifs sur Cytochrome P-450 **interdits**
- Etude de **supériorité** (**hypothèse 72% vs. 50% succès**) => 75 patients/bras
- Traitement = 5 molécules probablement efficaces (préférence: oflo, kana, PZA, éthionamide, cyclosérine)
+/- bédaquiline (400 mg/j x 2 semaines, puis 200 mg x 3/semaine x 22 semaines)

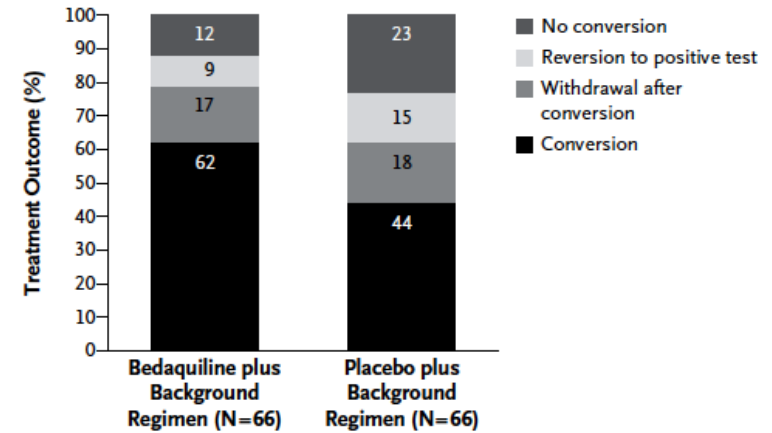
Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline

Efficacité

Time to Culture Conversion



A Protocol-Defined Analysis



B Analysis Based on WHO Definitions

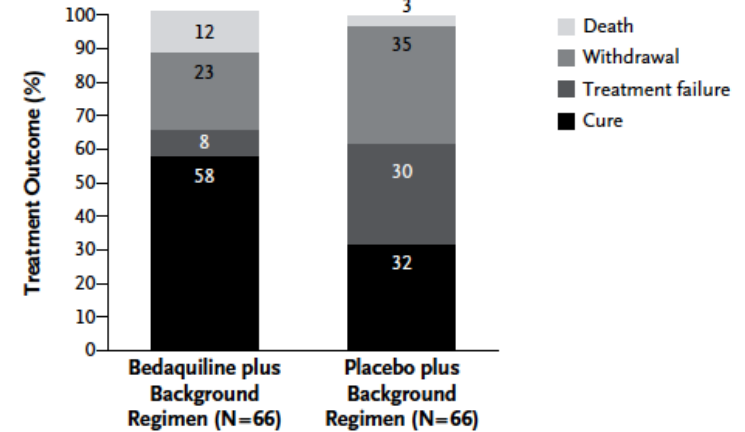
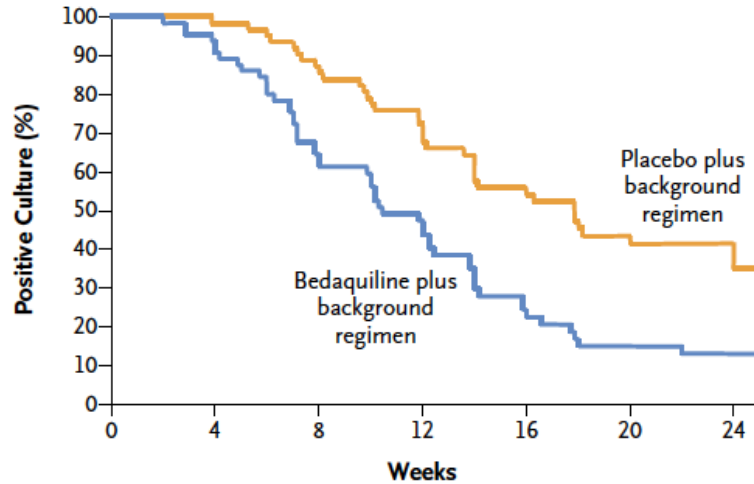


Figure 4. Study Outcomes at 120 Weeks According to the Protocol-Defined Analysis and an Analysis Based on World Health Organization Definitions.

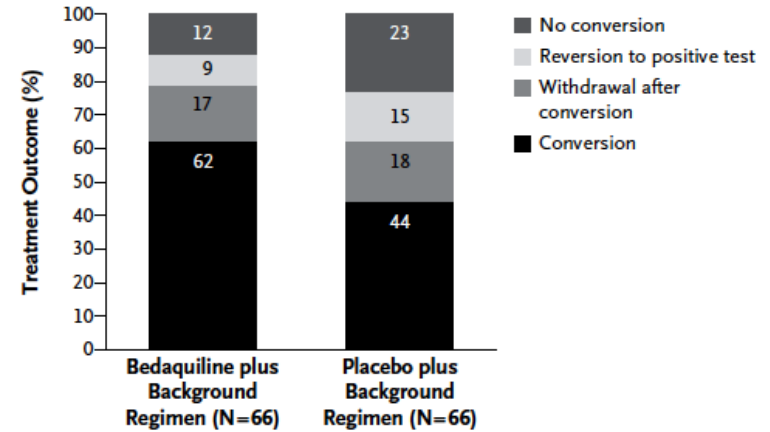
Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline

Efficacité

Time to Culture Conversion



A Protocol-Defined Analysis



B Analysis Based on WHO Definitions

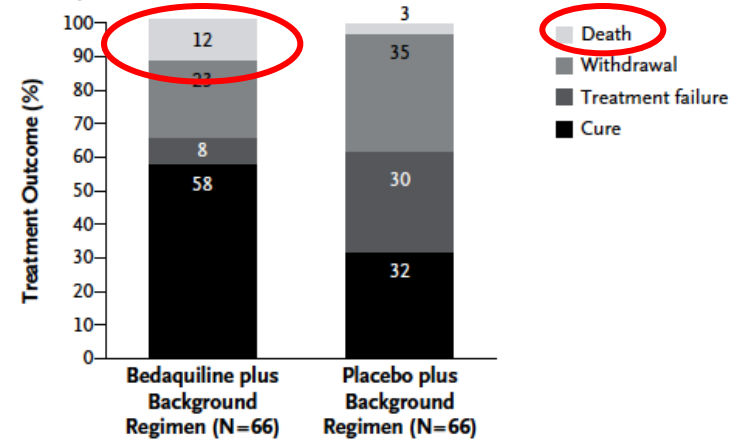


Figure 4. Study Outcomes at 120 Weeks According to the Protocol-Defined Analysis and an Analysis Based on World Health Organization Definitions.

Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline

Andreas H. Diacon, M.D., Ph.D., Alexander Pym, M.D., Ph.D.,
Martin P. Grobusch, M.D., Ph.D., Jorge M. de los Rios, M.D.,
Eduardo Gotuzzo, M.D., Irina Vasilyeva, M.D., Ph.D., Vaira Leimane, M.D.,
Koen Andries, D.V.M., Ph.D., Nyasha Bakare, M.D., M.P.H., Tine De Marez, Ph.D.,
Myriam Haxaire-Theeuwes, D.D.S., Nacer Lounis, Ph.D., Paul Meyvisch, M.Sc.,
Els De Paepe, M.Sc., Rolf P.G. van Heeswijk, Pharm.D., Ph.D.,
and Brian Dannemann, M.D., for the TMC207-C208 Study Group*



● Tolérance bédaquiline

- Pas de différence significative entre les 2 bras
- Nausées, arthralgies et vomissements = les + fréquents
- Mais **sur-risque de décès dans le bras bédaquiline**
 - 12% (10/79) vs. 3% (2/81), $P = 0,02$

● Analyse des décès dans le bras 'bédaquiline'

- 9/10 survenus à distance de l'arrêt du traitement (médiane, 49 semaines; extrêmes = 12-130)
- Imputabilité ?
 - 5 décès liés à la TB (1 seul dans le bras placebo)
 - **Analyse des décès en insu du bras de randomisation => aucune imputabilité**
 - Pas de corrélation aux dosages de bédaquiline ou au QTc

Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline

Andreas H. Diacon, M.D., Ph.D., Alexander Pym, M.D., Ph.D., Martin P. Grobusch, M.D., Ph.D., Jorge M. de los Rios, M.D., Eduardo Gotuzzo, M.D., Irina Vasilyeva, M.D., Ph.D., Vaira Leimane, M.D., Koen Andries, D.V.M., Ph.D., Nyasha Bakare, M.D., M.P.H., Tine De Marez, Ph.D., Myriam Haxaire-Theeuwes, D.D.S., Nacer Lounis, Ph.D., Paul Meyvisch, M.Sc., Els De Paepe, M.Sc., Rolf P.G. van Heeswijk, Pharm.D., Ph.D., and Brian Dannemann, M.D., for the TMC207-C208 Study Group*



Tolérance bédaquiline

- Pas de différence significative entre les 2 bras
- Nausées, arthralgies et vomissements = les + fréquents
- Mais **sur-risque de décès dans le bras bédaquiline**
 - 13% (10/79) vs. 2% (2/81), $P = 0,02$



Analyse des décès dans le bras 'bédaquiline'

- 9/10 survenus à distance de l'arrêt du traitement (médiane, 49 semaines; extrêmes = 12-130)
- Imputabilité ?
 - 5 décès liés à la TB (1 seul dans le bras placebo)
 - Analyse des décès en insu du bras de randomisation => aucune imputabilité
 - Pas de corrélation aux dosages de bédaquiline ou au QTc

Compassionate Use of Bedaquiline for the Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Interim Analysis of a French Cohort

Lorenzo Guglielmetti,^{1,2} Damien Le Du,^{3,4} Mathilde Jachym,³ Benoît Henry,⁵ Diane Martin,^{1,2} Eric Caumes,⁵ Nicolas Veziris,^{1,2,6} Nathalie Métivier,^{3,4} and Jérôme Robert^{1,2,6,7,8}, for the MDR-TB Management Group of the French National Reference Center for Mycobacteria and the Physicians of the French MDR-TB Cohort⁸

¹Sorbonne Universités, Université P. & M. Curie, Paris 06, CR7, ²Institut national de la santé et de la recherche médicale, U1135, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses, Team E13 (Bactériologie), ³Sanatorium, Centre Hospitalier de Bligny, Briis-sous-Forges, ⁴Assistance publique—Hôpitaux de Paris (AP-HP), CHU Raymond Poincaré, Garches, ⁵AP-HP, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, and ⁶AP-HP, Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux, Bactériologie-Hygiène, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière-Charles Foix,

Clinical Infectious Diseases

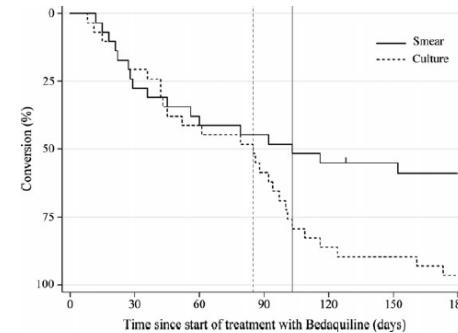


INELPS
Pitié-Salpêtrière

- 35 TB-MDR ayant reçu de la bédaquiline en ATU (2010-2013, la Pitié)
 - 19 XDR, 14 pré-XDR (résistance à quinolone ou injectable 2ème ligne)
 - Âge médian 39 ans, 51% VHC+, 0 VIH
 - Co-traitements: LZD (94%), PAS (74%), Amikacine (71%), IMP/clav (66%), cyclosérine (54%)
 - 9 (25%) chirurgies pulmonaires

● Efficacité

- Stérilisation prélèvements = 72% à M3, 97% à M6
- FDR succès = FQ, absence de caverne, VHC neg



● Tolérance

- 2 interruptions de traitement pour QTc prolongé (6%) / 1 décès non imputable

Management of emerging multidrug-resistant tuberculosis in a low-prevalence setting

G. Catho^{1,2}, S. Couraud³, S. Grard¹, A. Bouaziz¹, A. Sénéchal¹,
F. Valour¹, T. Perpoint¹, E. Braun¹, F. Biron¹, T. Ferry^{1,4},
C. Chidiac¹, N. Freymond³, E. Perrot³, P.-J. Souquet³,
J.-M. Maury⁵, F. Tronc⁵, N. Veziris^{6,7}, G. Lina^{4,8},
O. Dumitrescu^{4,8} and F. Ader^{1,4}, on behalf of the Lyon TB
Study Group



• 23 TB-MDR (2007-2013, Hospices civils de Lyon)

- _ Âge moyen 32 ans, 17% VHC+, 0 VIH
- _ 70% souches 'Beijing' (vs. 10% si TB sensible)
- _ **Co-traitements:** FQ (91%), Amikacine (87%), PAS (83%), LZD (78%), cyclosérine (65%), bédaquiline (43%)
- _ 6 (26%) chirurgies pulmonaires

• Efficacité

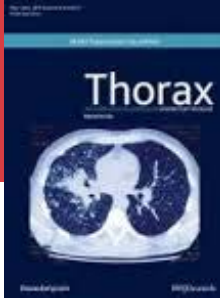
- _ Délai médian stérilisation = 50 +/- 36 j

• Tolérance

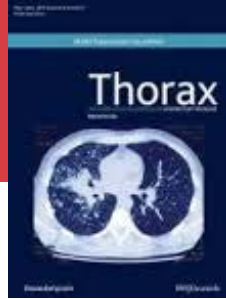
- _ 30% stop amikacine (hypoacousie), 42% stop PAS (vomissements), 44% stop LZD (neuropathie)

High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study

James A Seddon,^{1,2,3} Anneke C Hesselink,¹ Peter Godfrey-Faussett,²
H Simon Schaaf^{1,4}



- **Cohorte TB-MDR pédiatrique, Le Cap, 2009-2010, n=149 !**
 - Âge médian 36 mois, 22% VIH+
 - 40% documentées (reste = TB-MDR parents)



High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study

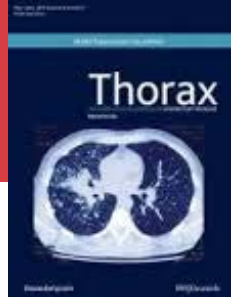
James A Seddon,^{1,2,3} Anneke C Hesselink,¹ Peter Godfrey-Faussett,²
H Simon Schaaf^{1,4}

- **Cohorte TB-MDR pédiatrique, Le Cap, 2009-2010, n=149 !**
 - Âge médian 36 mois, 22% VIH+
 - 40% documentées (reste = TB-MDR parents)

Table 3 Drug therapy for children treated for MDR-TB who completed therapy (n=137)

Drug	Number of patients with drug included in regimen (%)	Median duration of treatment in months (IQR)
Isoniazid (high-dose)	136 (99.3)	13 (11–18)
Rifampicin	16 (11.7)	7.5 (4.5–12)
Pyrazinamide	136 (99.3)	13.5 (11–18)
Ethambutol	121 (88.3)	12 (10–18)
Streptomycin	2 (1.5)	5.5 (4–7)
Amikacin	82 (59.9)	4 (3–6)
Capreomycin	11 (8.0)	4 (4–6)
Ofloxacin	132 (96.4)	13 (10.5–18)
Moxifloxacin	2 (1.5)	18 (17–19)
Ethionamide	135 (98.5)	13 (10–18)

Sneddon JA et al. Thorax 2014



High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study

James A Seddon,^{1,2,3} Anneke C Hesselning,¹ Peter Godfrey-Faussett,²
H Simon Schaaf^{1,4}

- Cohorte TB-MDR pédiatrique, Le Cap, 2009-2010, n=149 !

Outcome	Cure	36 (24.2)
	Probable cure§	101 (67.8)
	Transferred out	1 (0.7)
	Lost to follow up	8 (5.4)
	Died¶	3 (2.0)

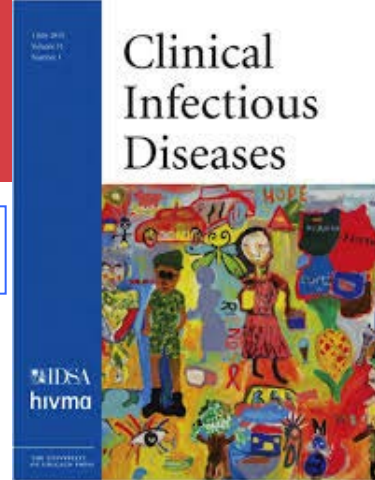
Median weight gain (IQR; kg)	3 months (n=115)	0.6 (0.2–1.5)
	6 months (n=102)	1.4 (0.7–2.2)
	12 months (n=84)	2.9 (1.0–4.0)

Table 3 Drug therapy for children treated for MDR-TB who completed therapy (n=137)

Drug	Number of patients with drug included in regimen (%)	Median duration of treatment in months (IQR)
Isoniazid (high-dose)	136 (99.3)	13 (11–18)
Rifampicin	16 (11.7)	7.5 (4.5–12)
Pyrazinamide	136 (99.3)	13.5 (11–18)
Ethambutol	121 (88.3)	12 (10–18)
Streptomycin	2 (1.5)	5.5 (4–7)
Amikacin	82 (59.9)	4 (3–6)
Capreomycin	11 (8.0)	4 (4–6)
Ofloxacin	132 (96.4)	13 (10.5–18)
Moxifloxacin	2 (1.5)	18 (17–19)
Ethionamide	135 (98.5)	13 (10–18)

Preventive Therapy for Child Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Prospective Cohort Study

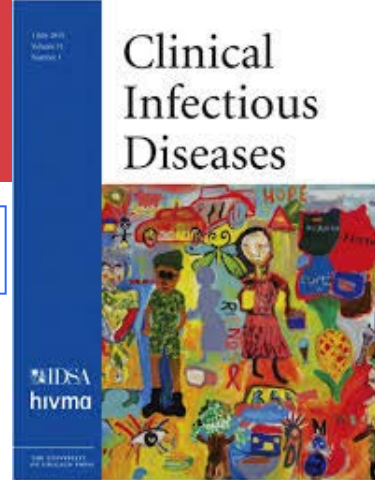
James A. Seddon,^{1,3,4} Anneke C. Hesselink,¹ Heather Finlayson,^{2,5} Katherine Fielding,⁶ Helen Cox,⁷ Jennifer Hughes,⁷ Peter Godfrey-Faussett,³ and H. Simon Schaaf^{1,5}



- Pas de recos de traitement des ITL après contact si TB-MDR
- Mais risque TB maladie après contact chez l'enfant
 - 50% dans l'année qui suit le contact si âge < 1 an
 - 20-30% si âge 1-2 ans, 5% si âge 2-5 ans
 - Fortement augmenté si enfant VIH
- Au Cap, si contact étroit TB-MDR oflo-S chez enfant < 5 ans ou < 15 ans + VIH
 - Ofloxacin + EMB + INH fortes doses pendant 6 mois

Preventive Therapy for Child Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Prospective Cohort Study

James A. Seddon,^{1,3,4} Anneke C. Hesselink,¹ Heather Finlayson,^{2,5} Katherine Fielding,⁶ Helen Cox,⁷ Jennifer Hughes,⁷ Peter Godfrey-Faussett,³ and H. Simon Schaaf^{1,5}



- 186 enfants contacts étroits de TB-MDR bacillifères (2010-2011)
 - 5% VIH+
 - âge médian 34 mois (IQR, 14-47)
- Tolérance excellente
 - Adhérence 76%
 - 3% EI graves, dont la moitié liés à une erreur de dispensation d'ofloxacine
- Efficacité
 - 6 TB maladies (incidence 3,2%; suivi 219 patients-années)
 - FDR: âge < 1 an, VIH, mauvaise adhérence, expositions multiples

Preventive Therapy for Child Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Prospective Cohort Study

James A. Seddon,^{1,3,4} Anneke C. Hesselink,¹ Heather Finlayson,^{2,5} Katherine Fielding,⁶ Helen Cox,⁷ Jennifer Hughes,⁷ Peter Godfrey-Faussett,³ and H. Simon Schaaf^{1,5}



Messages:

● **3% de TB à 1 an vs. 20-30% 'attendus'**

● **Faut-il traiter les ITL des jeunes enfants en cas de contage TB-MDR étroit ??**

● 186 enfants contacts étroits de TB-MDR ba

- 5% VIH+
- âge médian 34 mois (IQR, 14-47)

● Tolérance excellente

- Adhérence 76%
- 3% EI graves, dont la moitié liés à une ex

● Efficacité

- 6 TB maladies (incidence 3,2%; suivi 219 patients-années)
- FDR: âge < 1 an, VIH, mauvaise adhérence, expositions multiples

Novel Regimens Identified in Mice for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Contacts of Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis

Jean-Philippe Lanoix,^a Fabrice Betoudji,^a Eric Nuermberger^{a,b}

Center for Tuberculosis Research, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA^a; Department of International Health, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, USA^b

- Quelles molécules pour le traitement des ITL à TB-MDR ou XDR ?
 - _ Bactéricidie
 - _ Balance bénéfices/risque 'instable'
- Modèles murins d'ITL
 - _ Combinaisons à base de **bédaquiline**
 - _ Association **sutézolide / PA-824** (dérivé nitro-imidazole)



Conclusions: ce qu'on a appris cette année...

- **Le paradoxe TB**
 - Globalement en bonne voie
 - Mais émergence rapide des MDR/XDR
- **Une Europe à 2 vitesses (UE vs. Hors UE), avec des perspectives sombres**
- **L'importance de chaque molécule dans les combinaisons**
- **L'impact des interruptions de traitement**
- **L'efficacité démontrée de**
 - Clofazimine
 - Bédaquiline (vigilance)
- **Les succès pédiatriques**