

Cas clinique 'TB-XDR'

Cours d'Automne de Chimiothérapie
Anti Infectieuse et de Vaccinologie
05 – 07 Octobre 2020

Les Pensières
74290 Veyrier-du-Lac



Liens d'intérêt 2015-2020

■ Conseil scientifique / financement recherche ou congrès

- ☐ Gilead
- ☐ Coreviome
- ☐ Mylan
- ☐ Pfizer
- ☐ Shionogi
- ☐ Eumédica
- ☐ MSD

Patient #1

- **Homme, 35 ans**

- **MDH (22/11/2017)**

- ☐ AEG + fièvre + toux + hémoptysie + dyspnée

- **ATCD**

- ☐ Toxicomanie substituée

- ☐ Hépatite C active

- ☐ Incarcération plusieurs mois (Géorgie, 2010)

Patient #1

■ TB MDR, 2010

- PAS, cyclosérine, prothionamide (26 mois)
- 'guéri' en 2012

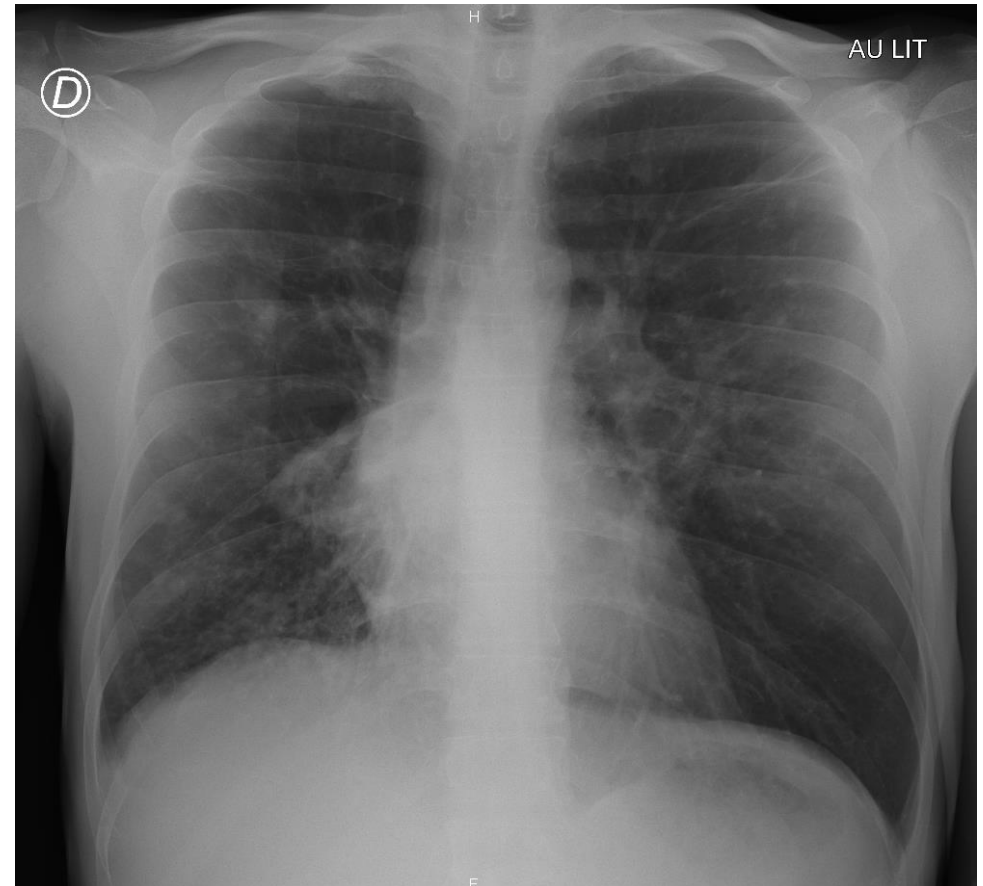
■ Rechute, 2016 => TB XDR

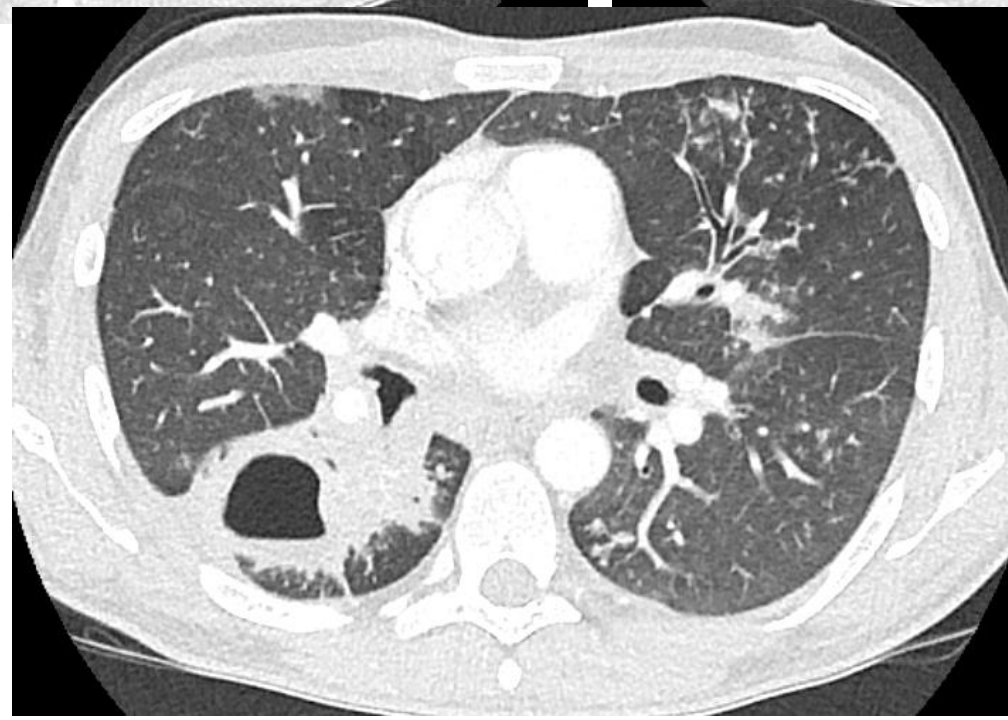
- Linézolide, delamanide, cycloserine, clofazimine (18 mois)

Patient #1

■ Admission

- ☐ Poids 61 kg (de forme, 70 kg)
- ☐ Epuisé
- ☐ $T = 40,3^{\circ} \text{ C}$
- ☐ Auscultation pulmonaire RAS





სოციალური სტატუსი

რენტგენი / X-Ray		ლაბორატორიის შედეგები / Laboratory Results	
თარიღი Date	შენიშვნა / Comment	თარიღი Date	შენიშვნა / Comment
5/XII-16	Pulmo - პარაფიკალი I-II-III ნივთიანება მოქნილი სეპტა-ინფილტრაციული ჩანაწერი, ბუნიონი ჩანაწერი. ვიზუალური პარაფიკალი ინფილტრაციული ფორმა არა. ექსპერიმენტი, ვიზუალური ინფილტრაციული, რენტგენული- ლორწო-პარაფიკალი, პარაფიკალი-3- ნაწილი ნაწილი, ვიზუალური ექსპერიმენტი. Cor N.	9/XII-16	RBC 4,6 WBC 14,3 Hb 148 BL 8 AST 70 ALT 87 Creat 107 ESR 40mm/h Urea K 5,4 Blood glucose 4,0 HBsAg(-) HCV(+)
05.01.17	Ro- სკანირება მედიკალინა მხოლოდ გასაყვანად არაა.	20.12.16	RBC - 4,6; WBC - 9,8; HB - 149g/l; ESR - 25mm/h ALT - 18%; AST - 45%; BL - 9; Creat - 77; K ⁺ - 4,6
		27.12.16	RBC - 4,6; WBC - 10,6; HB - 148g/l; ESR - 13mm/h ALT - 34%; AST - 55%; BL - 11; Creat - 77; K ⁺ - 4,2
	პარაფიკალინა ნაწილი გასაყვანად.	3.01.17	RBC - 4,4; WBC - 8,8; HB - 141g/l; ESR - 24mm/h ALT - 83; AST - 131; BL - 14; Creat - 65; K ⁺ - 4,3
		13.01.17	RBC - 4,4; WBC - 10,4; HB - 143; ESR - 10mm/h ALT - 38%; AST - 88%; BL - 13; Creat - 72; K ⁺ - 4,5
		14.02.17	WBC - 8,07 RBC - 3,19 HB 129 PET - 122 BP 101, 23,4 AST - 122,8 ALT - 244,2 K ⁺ - 3,8 Cr - 68,0
		9.03.17	BP 108, 120 AST 162,3 PET - 180,8 K ⁺ - 5,0 Cr - 45,0
		14.04.17	WBC 884 RBC 3,56 HB 160 PET - 414 BP 48 AST - 243,4 ALT - 127,8 K ⁺ - 4,4 Cr - 73,4
		11.05.17	WBC - 100 RBC - 348 HB 135 PET - 578 BP 8,3 AST - 83,7 ALT - 305 K ⁺ - 4,5 Cr - 74,6
		1.06.17	WBC - 8,16 RBC - 3,70 HB 148 PET - 325 BP - 11 AST - 126,0 ALT - 35,0 K ⁺ - 4,2 Cr - 64,6

თვე	ნახველის ნაცხის მიკროსკოპული გამოკვლევა		
	თარიღი*	ნიმუშის ნომერი	შედეგი
საწყისი**	1		
0***	14-15/08-17	61-S-252-17	(4+) (4+)
1	18-19/10-17	61-S-343-17	(1+) (3+)
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			

თვე	ნახველის კულტურალური გამოკვლევა		
	თარიღი*	ნიმუშის ნომერი	შედეგი
საწყისი**			
0***	15.08.17	17-008202	ფაუზი
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			

შენიშვნა:

* ბაქტერიოსკოპიის, ლათესვისა და პედიატრიისადმი მგრძნობელობის განსაზღვრის ყველა თარიღი: არის პაციენტის ნახველის შერეობის თარიღი

** ნახველის შერეობის თარიღი, რომელიც იძლევა საშუალებას დაავადებით MDR-TB (თუ ჩატარებულია გამოკვლევა)

მგრძნობელობის ტესტი / SUSCEPTIBILITY TESTING

თარიღი / Date	S	H	R	E	Z	Km	Ofx	Eto	Cm	PAS	Cs						
5/XII-16	R	R	R	R	R	R	R		R	R							
09/12-16						R	R		R								
14.03.2017						R	R		R	R							TDR

Gene Xpert

TDR

[illegible]

End	გაგრძელების ფაზის დაწყების თარიღი / Start date of continuation phase:
-----	--

• XII. 2016.

მკურნალობა / Treatment MDR

თარიღი Date	H	R	E	S	Z	Km	Cm	Lfx	Mfx	Pto	Cs	Pas	Amx / Civ	Clr	Cfz	Bdq	Lzd	Imp	B ზა გოგ	Q/m
13-12-2016.					1600						500				200		600		150	200
17-12-2016					1600						750				200		600		150	200
04-01-2017					stop						750				200		600		150	200
3-04-2017														Stop						
11-04-2018						J				+				F						
24-04-2018											750						600		150	200

აბრევიატურები

Mfx - მოქსიფოქსაქინი
Gfx - გატეფოქსაქინი
Pto - პრეტოქანაქილი
Eto - ეტოქანაქილი
Cs - ციკლოსერინი
Pas - პარა-ამინოსალიცილის მჟავა

Bdq - ბელაქლინი
Lzd - ლეჩეხოლიდი
lpm - იმიპენემი
DLM - დელამანიდი

წონის ღირებულება / Weight Registration Chart

[illegible]

22 / 11 / 2017

Rech Mycobactéries

Nature du prélèvement		Expectoration
Fluo Mycobactéries		Positif(ve)
Quantif. à l'ED:		> 10 BAAR par champ
Résult. cult. MGIT		positive
Calcul croiss jours		4
Identification BK		
Ident Mycobactéries		Mycobactérie du complexe tuberculosis (M. tuberculosis, M. africanum, M. bovis ou BCG)

PCR BK GeneXpert

nat. du prélèvement		Expectoration
Résultat		Positif(ve)
gène rpoB		Muté
Commentaire BMol		Détection moléculaire d'ADN de Mycobacterium du complexe tuberculosis. Présence d'une mutation du gène rpoB en faveur d'une résistance à la rifampicine. SOUCHE SUSPECTE DE MULTIRÉSISTANCE. A confronter obligatoirement aux résultats de la culture et de l'antibiogramme phénotypique.

From: "mamuka chincharauli" <chincharaulimamuka@gmail.com>
To: "HADDAD Elie" <elie.haddad@aphp.fr>
Subject: TB Center, Tbilisi, Georgia

Dear Elie,

I'm sending you all information we have about this patient.

1. First diagnosis date: 07.10.2010 – Pulmonary TB
Treatment Regimen Drugs: Z, Cm, Cs, Pto, Pas, Lfx.
Outcome: Cured – 19.07.2012

2. Relapse – 12.12.2016 – Pulmonary TB
Treatment Regimen Drugs: Z, Dld, Cfz, Lzd, Cs.
Failure – 20.07.2017

3. Failure – 20.09.2017 – Pulmonary TB
Treatment Regimen Drugs: Cs, Pas, Cfz, Lzd, Dlm.

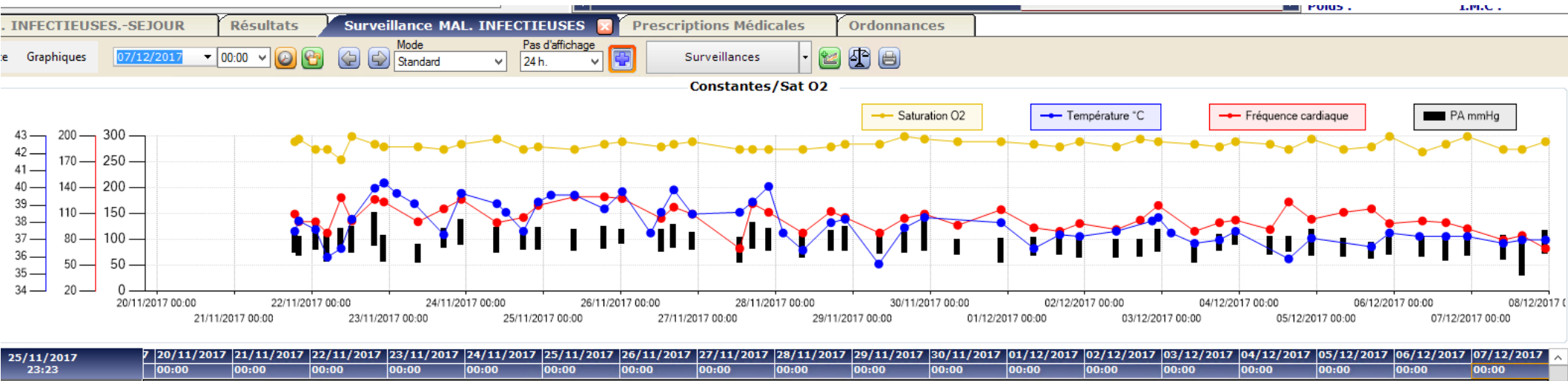
He also had HCV . TB Treatment adherence was bad. Patient was alcohol and drug user. He didn't take medicines everyday, several days a week and not completely . He had strong waistache, which didn't relieved by nonsteroid. 16.11.2017 Luka was sent to Tbilisi for waist MRI. Patient didn't make examination and went to abroad.

Patient #1

■ Traitement 'probabiliste' TB XDR

- Bédaquiline + Delamanide + Linézolide + Clofazimine + Cyclosérine
- Méropénème + Ac. Clavulanique

■ Substitution par buprénorphine



WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment

THE
END TB
STRATEGY



Table 2. Grouping of medicines recommended for use in longer MDR-TB regimens¹

GROUPS & STEPS	MEDICINE	
<u>Group A:</u> Include all three medicines	Levofloxacin <u>OR</u> Moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline ^{2,3}	Bdq
	Linezolid ⁴	Lzd
	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine <u>OR</u> Terizidone	Cs Trd
<u>Group B:</u> Add one or both medicines	Ethambutol	E
	Delamanid ^{3,5}	Dlm
	Pyrazinamide ⁶	Z
	Imipenem-cilastatin <u>OR</u> Meropenem ⁷	Ipm-Cln Mpm
	Amikacin (<u>OR</u> Streptomycin) ⁸	Am (S)
	Ethionamide <u>OR</u> Prothionamide ⁹	Eto Pto
	<i>p</i> -aminosalicylic acid ⁹	PAS

Preliminary Favorable Outcome for Medically and Surgically Managed Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, France, 2009–2014

Benoît Henry,¹ Matthieu Revest, Nathalie Dournon, Loïc Epelboin, Guillaume Mellon, Guillaume Bellaud, Pierre Mordant, Damien Le Dû, Nicolas Véziris, Christine Bernard, Sébastien Morel, Stéphane Jauréguiberry, Christian Michelet, François Bricaire, Pierre Tattevin,² Éric Caumes²

Table 1. Clinical and demographic characteristics of 20 persons with extensively drug-resistant TB, France, 2009–2014*

Characteristic	Value†
Age, y (range)	37.1 (32–40.1)
Sex, no. patients	
M	18
F	2
Country of origin, no. patients	
Georgia	17
Armenia	2
Russian Federation	1
Body mass index, kg/m ² (range)	19.8 (17.7–22.7)
Past imprisonment, no. patients/no. total (%)	4/18 (22.2)
Past or present intravenous drug use, no. patients/no. total (%)	10/20 (50)
Previous history of TB, no. patients/no. total (%)	19/20 (95)
Previous anti-TB treatment, no. patients/no. total (%)	19/20 (95)
Previous thoracic surgery for TB, no. patients/no. total (%)	3/20 (15)
HIV infection, no. patients/no. total (%)	2/20 (10)
Hepatitis C virus infection, no. patients/no. total (%)	12/20 (60)
Duration of TB symptoms before current admission, y (range)	2.4 (0.5–7)
Organs involved, no. patients	
Lungs	20
Epididymis	1

Patient #1

■ Evolution

- Apyrécie, reprise pondérale (+ 1 kg/mois), stop hémoptysie et toux
- Bonne tolérance, bonne observance, substitution efficace
- Reste bacillifère, mais augmentation des délais de culture +

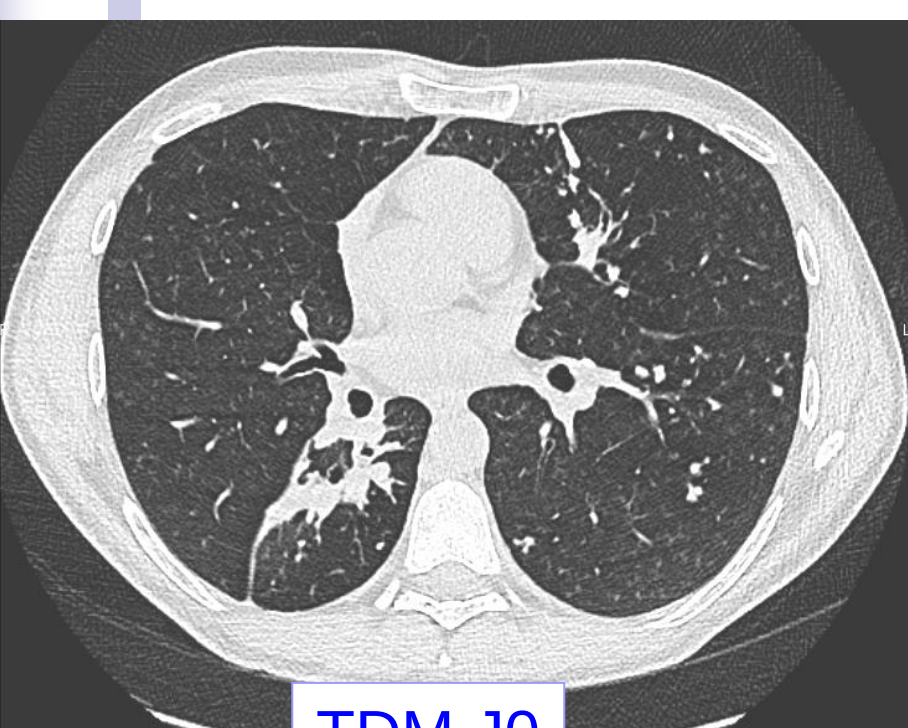
Date	22/11	14/12	28/12	11/01					
Délai culture + (jours)	4	11	15	16					

Patient #1

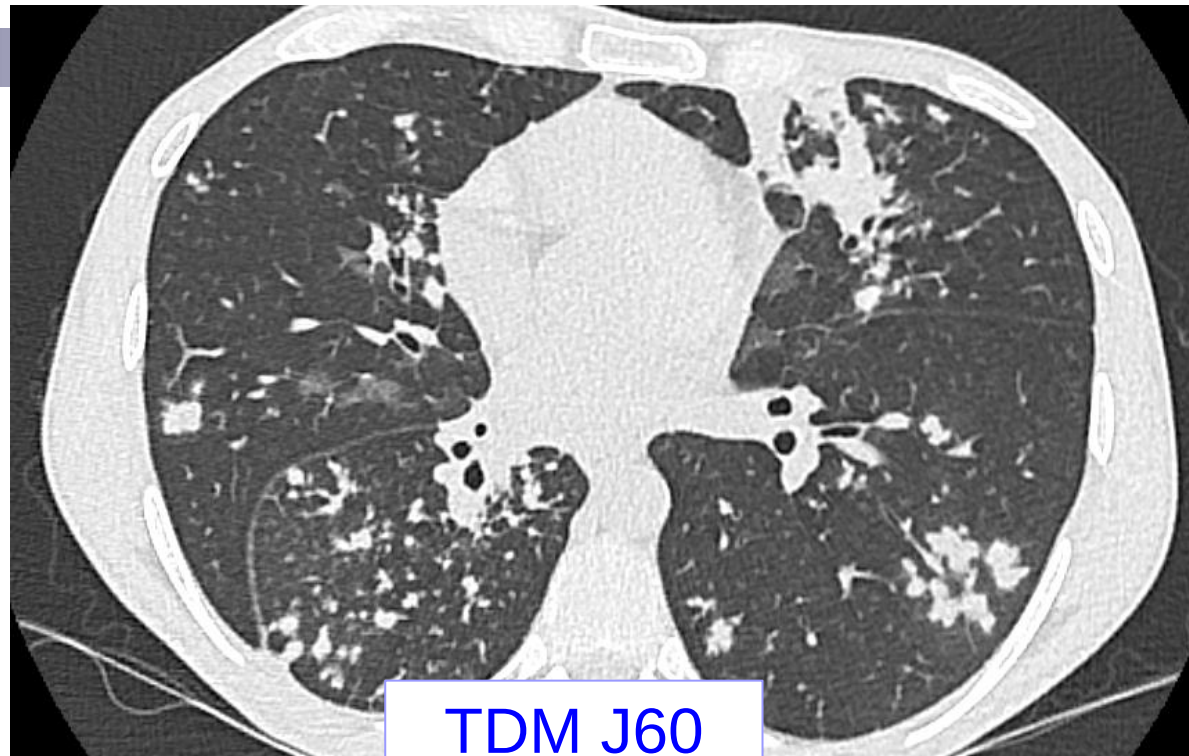
■ Rechute symptômes à partir du 20/01

- Sueurs nocturnes, amaigrissement, toux

Date	22/11	14/12	28/12	11/01	18/01				
Délai culture + (jours)	4	11	15	16	6				



TDM J0



TDM J60

RESULTAT : Comparaison au scanner du 22/11/2017

Diminution en taille de la principale caverne du lobe inférieur droit mesuré à 30 mm VS 45 mm. Pas de greffe aspergillaire. L'aspect excavé du nodule du segment S8 droit n'est pas retrouvé ce jour.

Pas de nouvelle caverne.

Majoration des nodules et micronodules bilatéraux diffus broncho-centrés, certains calcifiés, avec aspect d'arbre en bourgeon, prédominant au lobe inférieur droit, au lobe moyen en linguale et en S6 gauche.

Majoration des condensations linguale et lobaire moyenne.

CONCLUSION :

Diminution en taille de la volumineuse excavation du lobe inférieur droit. La seconde excavation s'est condensée.

En revanche, nette majoration des nodules et micronodules bilatéraux diffus et des condensations telles que décrites ci-dessus.

Le tout est en faveur de la persistance de signes d'activité de la tuberculose.

Patient #1

■ Brain storming avec CNR MyRMa

- => rajout moxifloxacin 800 mg/j
- Mutation DNA gyrase mal connue, ATBgramme phénotypique encourageant

Date	22/11	14/12	28/12	11/01	18/01	25/01	08/02	16/02	23/02
Délai culture + (jours)	4	11	15	16	6	20	5	27	Négatif (J42)

Date de saisie : 15/01/18
Heure de saisie : 16h31

Technique : proportions en milieu solide

Isoniazide (0.2 µg/ml)	R (100 % de résistant)
Isoniazide (1 µg/ml)	R (100 % de résistant)
Prothionamide (40 µg/ml)	R (1 % de résistant)
Rifampicine (40 µg/ml)	R (100 % de résistant)
Streptomycine (4 µg/ml)	R (100 % de résistant)
Amikacine (20 µg/ml)	R (20 % de résistant)
Kanamycine (30 µg/ml)	R (100 % de résistant)
Capréomycine (40 µg/ml)	R (5 % de résistant)
Ofloxacine (2 µg/ml)	R (20 % de résistant)
Moxifloxacine (2 µg/ml)	S (0.01 % de résistant)
D-cyclosérine (30 µg/ml)	R (20 % de résistant)
Linézolide (1 µg/ml)	R (20 % de résistant)
Bédaquiline	S (< 0.001 % de résistant)

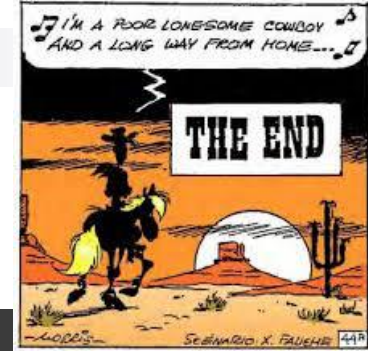
Il s'agit d'une souche ultra-résistante (XDR) encore sensible à la bédaquiline.

Une lecture de l'antibiogramme au 42ème jour sera réalisée, en particulier pour rendre la sensibilité à l'éthambutol, au PAS et au pyrazinamide; aussi les sensibilités phénotypiques seront susceptibles d'être modifiées.

La souche apparaît phénotypiquement sensible à la moxifloxacine bien qu'une mutation dans gyrA ait été trouvée, l'activité in vivo de cette molécule est incertaine.

Expeditions	
References	
Date prelevement	22/11/2017
Nature prelevement	Expectoration
Examen expédié	BK
Labo exécutant	CNR Mycobactéries Pitié Salpêtrière
Date d'expédition	27/11/2017
Date réception	04/01/2018

Patient #1 – The end ?



■ Suivi

☐ Hy

☐ Hy

☐ BH

■ Stop

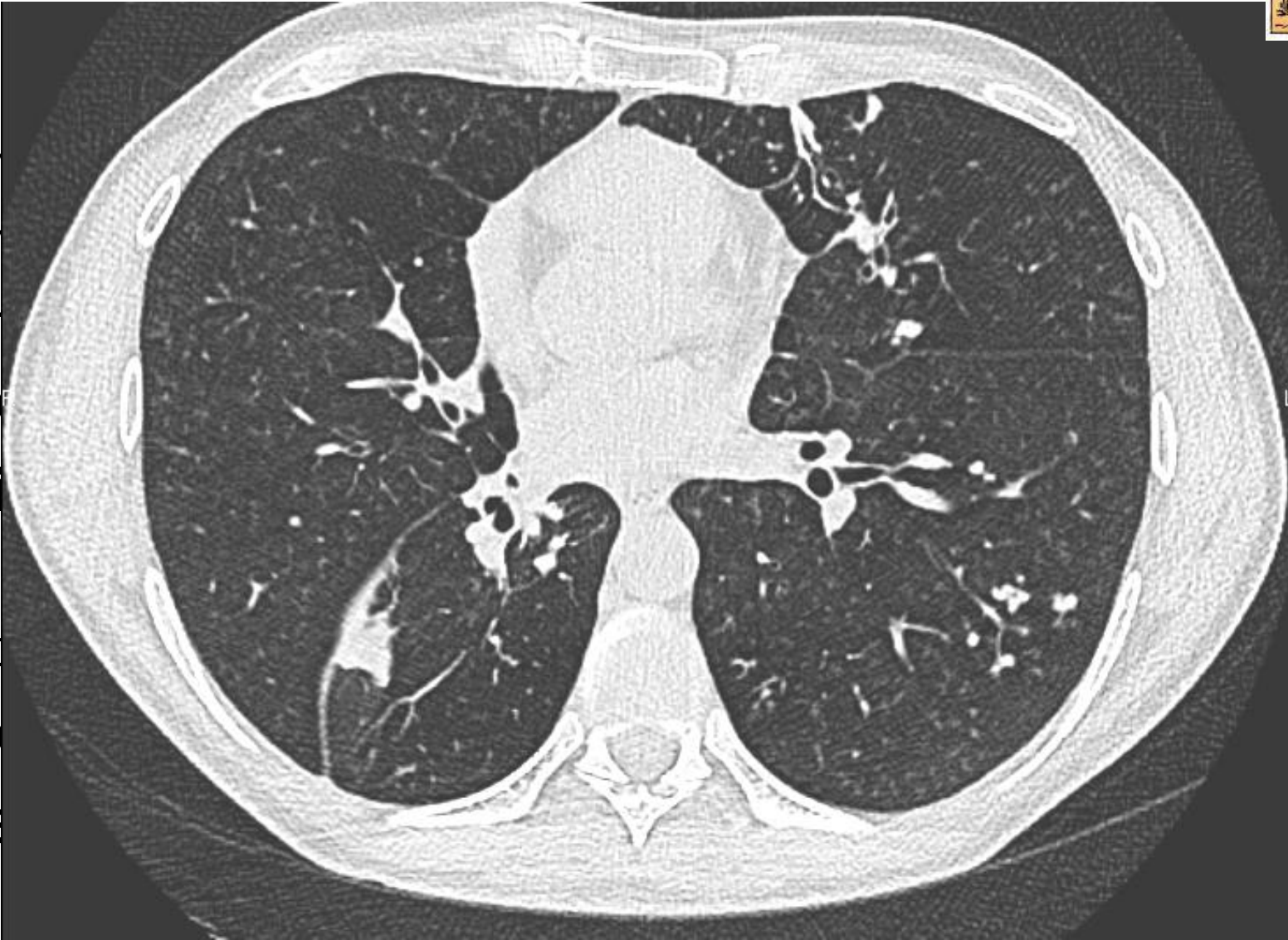
■ Sorti

☐ So

☐ Aid

■ Stop

■ Patie



/mois)

ux

C

Les messages pour la maison

- **Ère nouvelle pour TB XDR**
 - **Bedaquiline delamanide linezolide clofazimine** ('grade A')
 - Moxifloxacin au moindre doute
 - Méropénème – acide clav pour les cas désespérés
- **Recos OMS 2019**
- **Soutien actif et réactif du CNR Myrma**
- **Prise en charge globale (substitution, relais en ville)**
- **Plaidoyer pour les traitements probabilistes 'à la carte'**