

Tuberculose résistante : épidémiologie, multi-résistance, ultra-résistance, prise en charge)



Pr Alexandra Aubry

Laboratoire de Bactériologie-Hygiène,
Pitié-Salpêtrière

Centre National de Référence
des Mycobactéries



MÉDECINE
SORBONNE
UNIVERSITÉ

PARIS
Cimi
Centre
d'Immunologie
et des Maladies
Infectieuses
www.cimi-paris.upmc.fr

DESC MI - 2022

1

Quand le bateau prend l'eau...

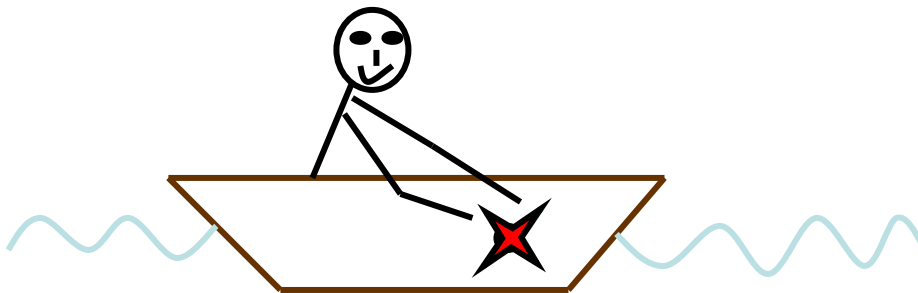
on peut écoper
= traiter les TB MDR et XDR



2

Mais il vaut mieux...

boucher le trou =
prévenir l'apparition des TB MDR et XDR



3

Boucher le trou = éviter de créer de la résistance

1. Prévention de la résistance primaire

= prévention de la transmission
communautaire → CLAT

= prévention de la transmission
nosocomiale → fléchage des patients,
isolement respiratoire

4

Tuberculose ultrarésistante : Afrique du Sud début des années 2000

- 53 XDR
 - 100% VIH+
 - mortalité 98%
- ⇒ **2/3 des cas probablement nosocomiaux**
- ⇒ **fléchage des patients, isolement respiratoire dès l'arrivée à l'hôpital (trop tard au moment du diagnostic !)**
- (Gandhi Lancet 2006)

5

Boucher le trou = PREVENTION = éviter de créer de la résistance

2. Prévention de la résistance secondaire
= éviter la sélection de mutants résistants

6

Comment éviter de créer de la résistance

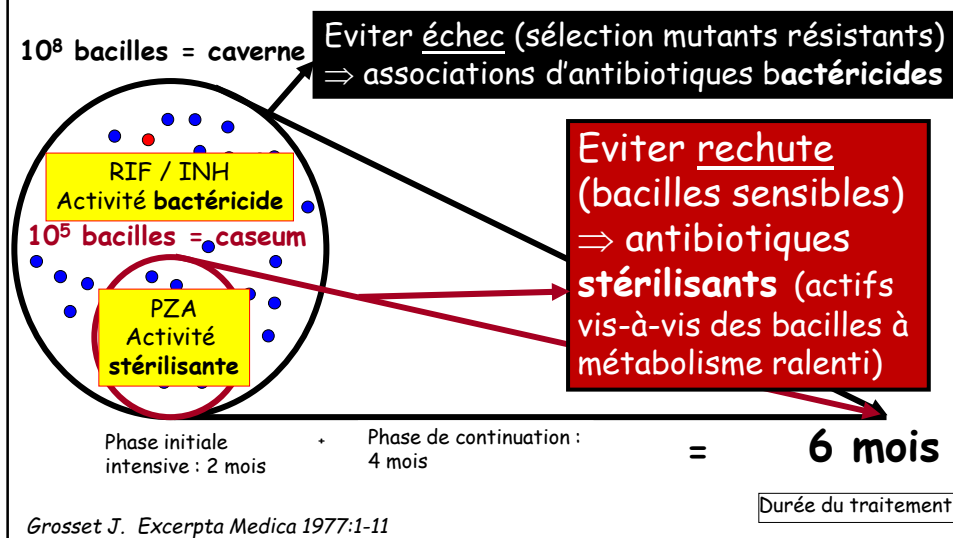
On peut facilement « fabriquer » une TB-MDR ...

Parmi les schémas thérapeutiques suivants, lesquels sont à haut risque de sélection de mutants résistants (souches sensibles aux antituberculeux) :

1. rifampicine + isoniazide
2. rifampicine + pyrazinamide
3. rifampicine + éthambutol
4. isoniazide + pyrazinamide

7

Activité des antituberculeux



8

Comment éviter de créer de la résistance

On peut facilement « fabriquer » une TB-MDR ...

Parmi les schémas thérapeutiques suivants, lesquels sont à haut risque de sélection de mutants résistants (souches sensibles aux antituberculeux) :

1. rifampicine + isoniazide
2. rifampicine + pyrazinamide
3. rifampicine + éthambutol
4. isoniazide + pyrazinamide



Prévalence de la mono-résistance à l'isoniazide >>> résistance à la rifampicine

9

Première étape vers la MDR : la mono-résistance à l'isoniazide

- quadrithérapie standard (Gegia, Lancet Infect Dis, 2017)
 - 11% échecs
 - 10% rechutes
 - **8% sélection résistance rifampicine = MDR**
- si adaptation traitement (RIF+PZA+EMB 6 à 9 mois ou remplacement e l'INH par une FQ) → <1% sélection résistance rifampicine = MDR
- **ne pas passer au traitement d'entretien sans avoir vérifié que la souche est bien sensible à l'isoniazide +++**

Environ 250 cas / an en France
→ max 1 cas / an / praticien

10

Comment éviter de créer de la résistance

- écueils à éviter:
 - addition d'une seule molécule à un régime en échec
 - non détection d'une résistance préexistante
 - mise en place d'un régime thérapeutique inadéquat
 - négligence de problèmes de compliance
 - traitement préventif inapproprié

(Mahmoudi, JAMA 1993)

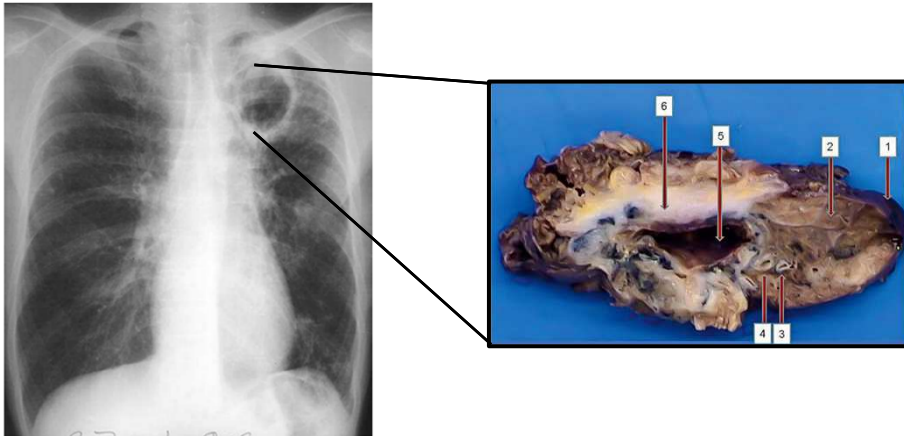
11

1 + 1 ≠ 2 pour les antituberculeux !!!

12

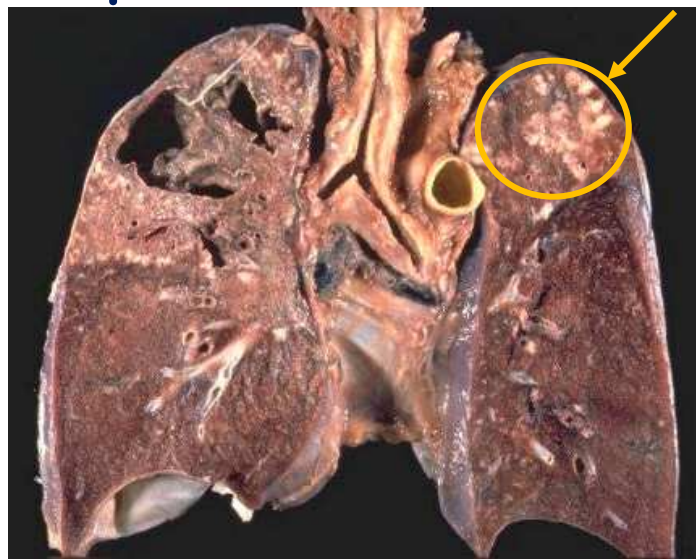
Diffusion dans différents compartiments cellulaires

- Déterision, ramollissement du caséum, puis élimination bronchogène
- Caverne pulmonaire = marqueur de cette élimination



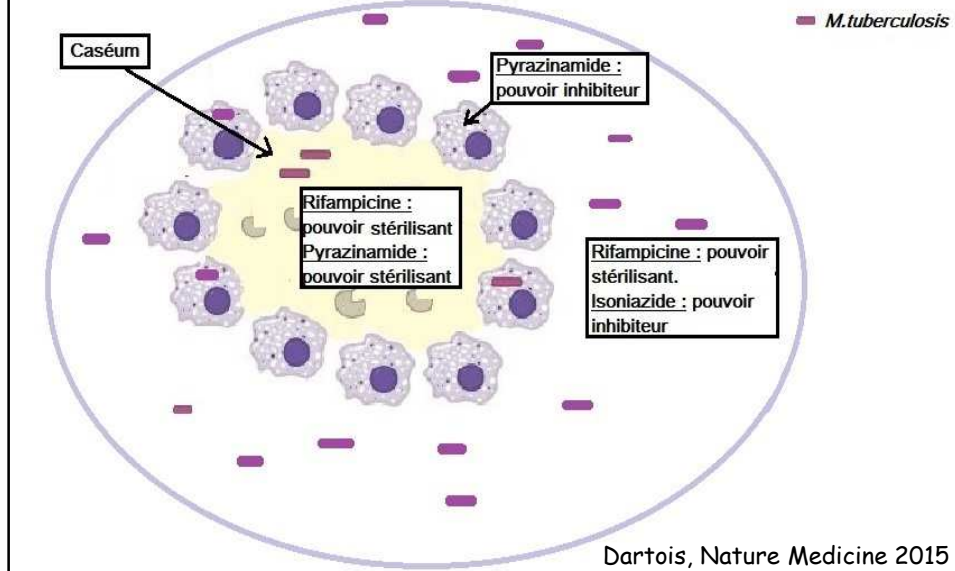
13

Diffusion dans différents compartiments cellulaires



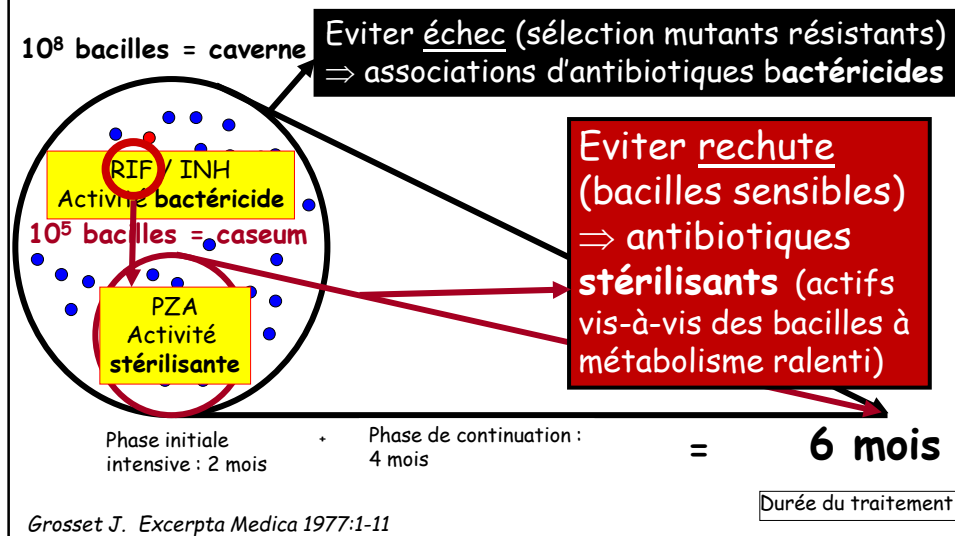
14

Diffusion des antibiotiques en fonction de la nature des lésions pulmonaires



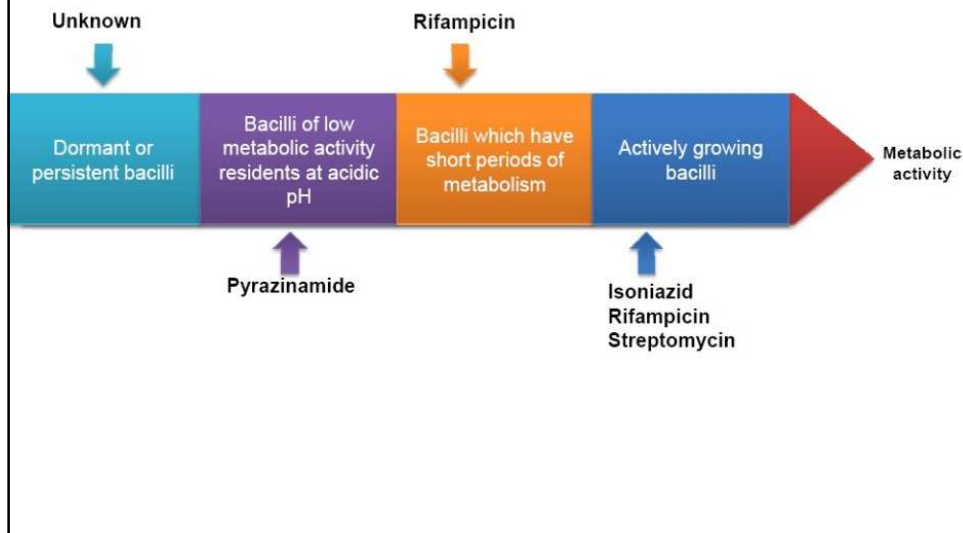
15

Activité des antituberculeux



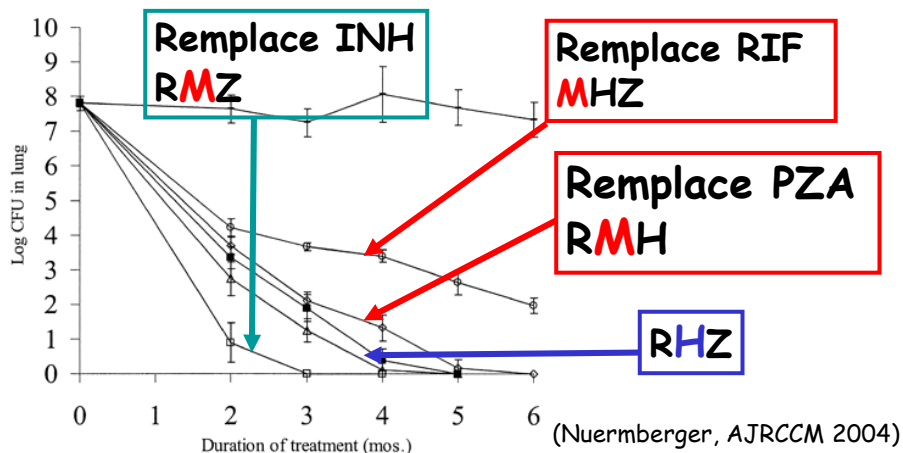
16

Activité sur le bacille dans différents états physiologiques



17

FQ peuvent-elles "remplacer" n'importe quel antituberculeux ?



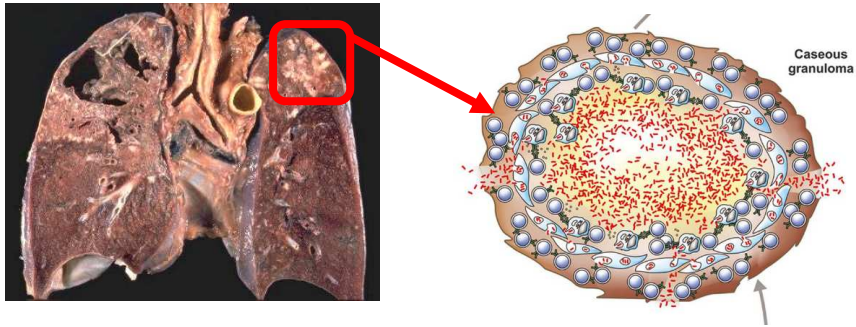
La moxifloxacin est beaucoup moins active que la rifampicine ou le pyrazinamide

18

Site d'action des antituberculeux

Rifampicine diffuse et s'accumule dans le caseum cellulaire et acellulaire

Moxifloxacine diffuse uniquement dans le caséum cellulaire



Dartois, Nature Medicine 2015 (spectrométrie de masse)
Gengenbacher & Kaufmann, FEMS Microbiol Rev, 2012

19

Recommandations OMS

(succès TB-MDR = 59% ; XDR = 39% ; sans tt = 25%)

Antituberculeux de seconde ligne

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

GROUPS & STEPS	MEDICINE	Code
Group A: Include all three medicines	Levofloxacin OR Moxifloxacine	Lfx Mfx
	Bedaquiline ^{1,3}	Bdq
	Linezolid ⁴	Lzd
	Clofazimine	Cfz
Group B: Add one or both medicines	Cycloserine OR Terizidone	Cs Trd
	Ethambutol	E
	Delamanid ^{1,3}	Delm
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Pyrazinamide ⁶	Z
	Imipenem-clavulanate OR Meropenem ⁷	Ipms-Cln Mpm
	Amikacin (OR Streptomycin) ⁸	Am (S)
	Ethionamide OR Prothionamide ⁹	Eto Pto
	p-aminosalicylic acid ⁸	PAS
	Levofloxacin	Lfx
	Moxifloxacine	Mfx

Step	Medicine	Code
D1	Pyrazinamide	Z
	Ethambutol	E
	High-dose isoniazid	H ¹⁰
D2	Bedaquiline	Bdq
	Delamanid	Delm
D3	p-aminosalicylic acid	PAS
	Imipenem-clavulanate ⁴	Ipms
	Meropenem ⁴	Mpm
	Amoxicillin-clavulanate ⁴ (Thioacetazone) ⁵	Amx-Clv (T)

Phase initiale 8 mois
Puis phase de relais : ≥ 12 mois sans injectable
Existe traitement court (9-12 mois) ... comporte un injectable

20

Les grands principes du traitement

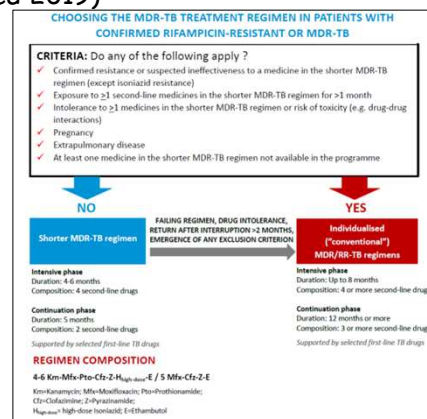
- ne jamais garder d'antituberculeux en réserve
- débiter 3 à 5 antituberculeux que le patient n'a jamais reçu (idéalement pour lesquels on a des données de sensibilité au moins génotypiques)
- un aminoside doit être inclus dans la phase initiale du traitement
- maintien d'un traitement complet tant que la culture de l'expectoration est positive

21

Actualités traitement TB-MDR

Optimiser les traitements des TB-MDR

- réduire la durée de traitements des TB-MDR de 20 mois à 9-12 mois avec un injectable = possible (≈ 80% succès) (« Van Deun », Nunn N Eng J Med 2019)

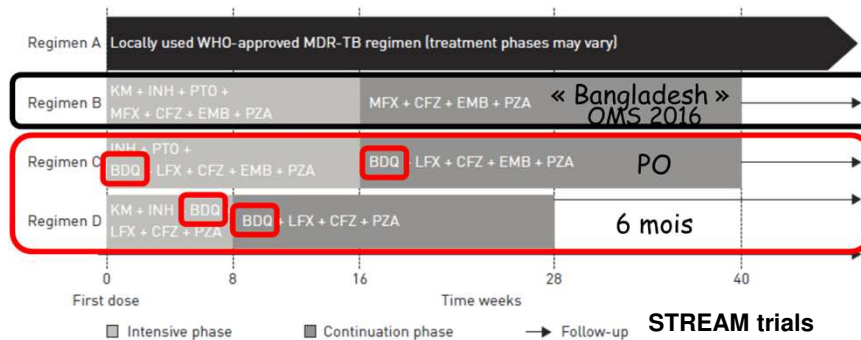


22

Actualités traitement TB-MDR

Optimiser les traitements des TB-MDR

- réduire la durée de traitements des TB-MDR de 20 mois à 9-12 mois avec un injectable = possible (\approx 80% succès) (« Van Deun », *Nunn N Eng J Med* 2019)
- traitement courts et entièrement oraux (Bastard, *CID*, 2019)



23

Actualités traitement TB

Traitement universel entièrement oral de 6 mois des TB-S-MDR-XDR ?

Bédaquiline + Prétomanide + Linézolide +/- Moxifloxacine

NiX-TB

Bédaquiline + Prétomanide + Pyrazinamide +/- Moxifloxacine

SimpliciTB

Bédaquiline + Prétomanide + Linézolide + Moxi ou Clofazimine

PB PRACTECAL

24

Nix-TB (6 mois - oral)

Table 2. Primary Efficacy Analysis.^a

Outcome	XDR	MDR	Overall
Intention-to-treat population[†]			
No. of patients	71	38	109
Favorable outcome			
No. of patients	63	35	98
Percent of patients (95% CI)	89 (79–95)	92 (79–98)	90 (83–95)
Unfavorable outcome — no. (%)	8 (11)	3 (8)	11 (10)
Deaths — no.	6	1	7
Withdrawal during treatment — no.	1	0	1
Lost to follow-up after end of treatment — no.	0	1	1
Relapse — no.	1	1	2‡
Modified intention-to-treat population[†]			
No. of patients	70	37	107
Favorable outcome			
No. of patients	63	35	98
Percent of patients (95% CI)	90 (80–96)	95 (82–99)	92 (85–96)
Unfavorable outcome — no. (%)	7 (10)	2 (5)	9 (8)
Deaths — no.	5	1	6
Withdrawal during treatment — no.	1	0	1
Relapse — no.	1	1	2‡

(Conradie, NEJM, 2020
Conradie Conf AIDS 2021)

⇒ mais 57% ES grade 3 ou 4 - 81% neuropathie périphérique - 48% de myelosuppression -
seulement 34% patients ont eu linézolide toute la durée du traitement
⇒ ∇ doses de linézolide ∇ tolérance sans ∇ efficacité (à vérifier sur plus de patients ...)

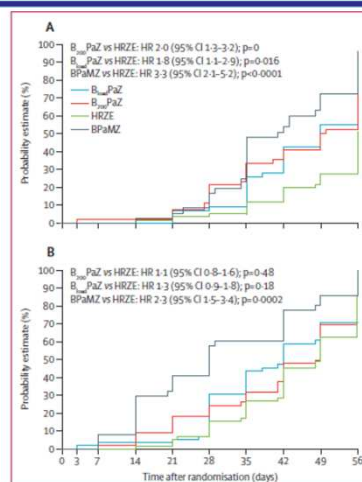
25

SimpliciTB (6 mois - oral)

- Tweed, Lancet RM 2019
- Essai randomisé, 180 TB-S
 - HRZE
 - B_{load}PaZ ou B₂₀₀PaZ
- 60 TB Rifam-R
 - B₂₀₀PaZ+M
- Décroissance charge bacillaire sur 2 mois :
100% cultures négatives à 2 mois

Mais :

- plus d'interruptions dans bras tests que contrôle :
 - BloadPaZ 10%
 - B200PaZ 8%
 - HRZE 3%
 → principalement cytolyse hépatique
- pas de différence sur EI graves ou décès



Prétomanide, bédaquiline, moxifloxacine, pyrazinamide plus actif (mais moins poursuivi) à 2 mois que traitement standard HRZE pour TB à bacilles sensibles

26

TB PRACTECAL (6 mois - oral)

Primary efficacy outcome (mITT)



	SOC	PRACTECAL arm 1 (BPaLM)	PRACTECAL arm 2 (BPaLC)	PRACTECAL arm 3 (BPaL)
Number in mITT population 2	66	62	64	60
Number with no unfavourable outcome	34 (51.5%)	55 (88.7%)	52 (81.3%)	46 (76.7%)
Number with an unfavourable outcome	32 (48.5%)	7 (11.3%)	12 (18.8%)	14 (23.3%)
Risk difference (one-sided 98.3% confidence interval)		-37.2% (-∞ to -21.6%)		
Risk difference (one-sided 98.3% confidence interval)			-29.7% (-∞ to -14.3%)	-25.2% (-∞ to -9%)
Non-inferiority p-value (non-inferiority margin of +12%)		p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
Superiority p-value		p<0.0001	p<0.0001	p = 0.001
Risk ratio (one-sided 98.3% CI)		0.23 (-∞ to 0.52)		
Risk ratio (one-sided 97.5% CI)			0.39 (-∞ to 0.68)	0.48 (-∞ to 0.81)
Deaths	2 (3.0%)	0 (0%)	1 (1.6%)	0 (0%)
Early discontinuations	28 (42.4%)	5 (8.1%)	6 (9.4%)	8 (13.3%)
Adherence issues	3	0	2	2
Adverse event	17	5	4	5
Not meeting inclusion/exclusion criteria	0	0	0	1
Withdrew consent whilst still on treatment	6	0	0	0
Other	2	0	0	0
Treatment failure	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.6%)	0 (0%)
Lost to follow-up at 72 weeks	2 (3.0%)	2 (3.2%)	3 (4.7%)	3 (5.0%)
Recurrence	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.6%)	3 (5.0%)

.... mais 58,9% d'effets secondaires indésirables ≥ grade 3 (vs 19,5 bras contrôle) ⇒ nécessisté d'améliorer la tolérance +++

27

Place de la chirurgie

- but : diminuer la charge bactérienne
- indication : si guérison improbable avec le ttt médicamenteux (moins de 3 drogues utilisables)
- idéalement : juste après négativation des expectorations
- résultats : pas d'étude contrôlée
 - morbimortalité de 2 à 22 %
 - Kim (ERJ 2006) rapporte 72 % de guérison

28

Bédaquiline : déjà de la résistance, y compris en France



(Veziris, ERJ 2017)

29

A retenir (2ème partie)

Bien traiter les tuberculoses sensibles et résistantes

- importance de la **prévention** : **ne pas passer en bithérapie avant de connaître les résultats de l'antibiogramme** (attention à la mono-résistance à l'isoniazide)
 - **ne jamais rajouter les antibiotiques un par un**
 - nouveaux traitements prometteurs mais encore très toxiques ⇒ mise en place du **traitement personnalisé, gestion des effets secondaires**, interprétation antibiogramme, incertitudes des données de la littérature ...
- ⇒ intérêt **d'équipe expérimentée** (RCP bi-mensuelle organisée par le CNR des mycobactéries) : avant RCP = 33% succès thérapeutique en 1994 (Flament-Saillour, AJRCCM 1999) → 80% (Guglielmetti, ERJ 2017)

<https://cnrmyrma.fr/2022/03/08/rcp-traitement-des-tuberculoses-complexes/>

30