

# Tuberculose MDR

## En pratique

Dr Mathilde Jachym  
[m.jachym@chbligny.fr](mailto:m.jachym@chbligny.fr)

Observation type  
DiaMa

39 ans

Originaire de RDC

En France depuis 4 ans

Tabagisme

Bilan de contage (cas index en  
Allemagne)

QF +

AEG toux

RP opacité LSD évocatrice de TB

BK neg au direct

ANTIBIOGRAMME			
date prélèvement : 13/01/2023			
nature prélèvement : expecto			
			Indiquer ci-dessous les
	Géno	Phéno	17/01/2023
INH	Kat G InhA		
RIF	rpoB		
EMB	EmbB EmbA/C		
PZA	pncA		
SM	rpsL gidB		
AMK			
KAN	rrs		
CAP	eis		
OF	GyrA		
MXF	GyrB		
ETH	EthA EthR InhA		
PAS			
CYC			
LNZ	rrl rplC		
BDQ	Rv0678 AtpE		
CLF	Rv0678		
DLM			
AMC/IPM			
AMC/MRP			
volution Bactério		Microscopie	-
		Culture	

Observation type  
DiaMa

39 ans  
 Originaire de RDC  
 En France depuis 4 ans  
 Tabagisme  
 Bilan de contage (cas index en  
 Allemagne)  
 QF +  
  
 AEG toux  
 RP opacité LSD évocatrice de TB  
 BK neg au direct  
 Fibro nle  
  
 Début de TAT classique

# Récupérer l'ABG du cas index

Observation type  
DiaMa

ANTIBIOGRAMME				
date prélèvement : 13/01/2023				
nature prélèvement : expecto				
			Indiquer ci-dessous les	
	Géno	Phéno	17/01/2023	04/02/2023
INH	Kat G InhA			
RIF	rpoB Muté			
EMB	EmbB EmbA/C			
PZA	pncA			
SM	rpsL gidB			
AMK				
KAN	rrs			
CAP	eis			
OF	GyrA			
MXF	GyrB			
ETH	EthA EthR InhA			
PAS				
CYC				
LNZ	rrl rplC			
BDQ	Rv0678 AtpE			
CLF	Rv0678			
DLM				
AMC/IPM				
AMC/MRP				
volution Bactéri		Microscopie	-	
		Culture	+	

39 ans

Originaire de RDC

En France depuis 4 ans

Tabagisme

Bilan de contage (cas index en  
Allemagne)

QF +

AEG toux

RP opacité LSG

BK neg au direct

Fibro nle

Début de TAT classique

Bk post fibro : C+ rpoB muté

CAT ?

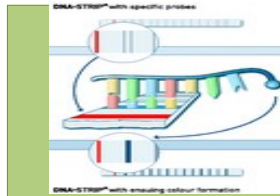
# Du prélèvement à l'antibiogramme : 2 heures ... à 2 mois ou plus

Niveau local

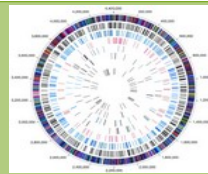
Laboratoire de référence



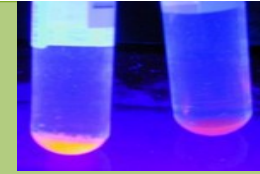
GenXpert®  
rpoB,



rpoB, KatG, InhA  
GyrA, rrs, eis,



Séquençage  
du génome  
complet



ABG 2° ligne  
Milieu liquide



ABG 2° ligne  
Milieu 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).

## Le protocole de traitement

- Est construit avec les test génotypiques
- Puis ajusté avec les résultats de l'ABG phénotypique

Nécessité de  
concertation  
Clinico-  
biologique

## 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

DiaMa

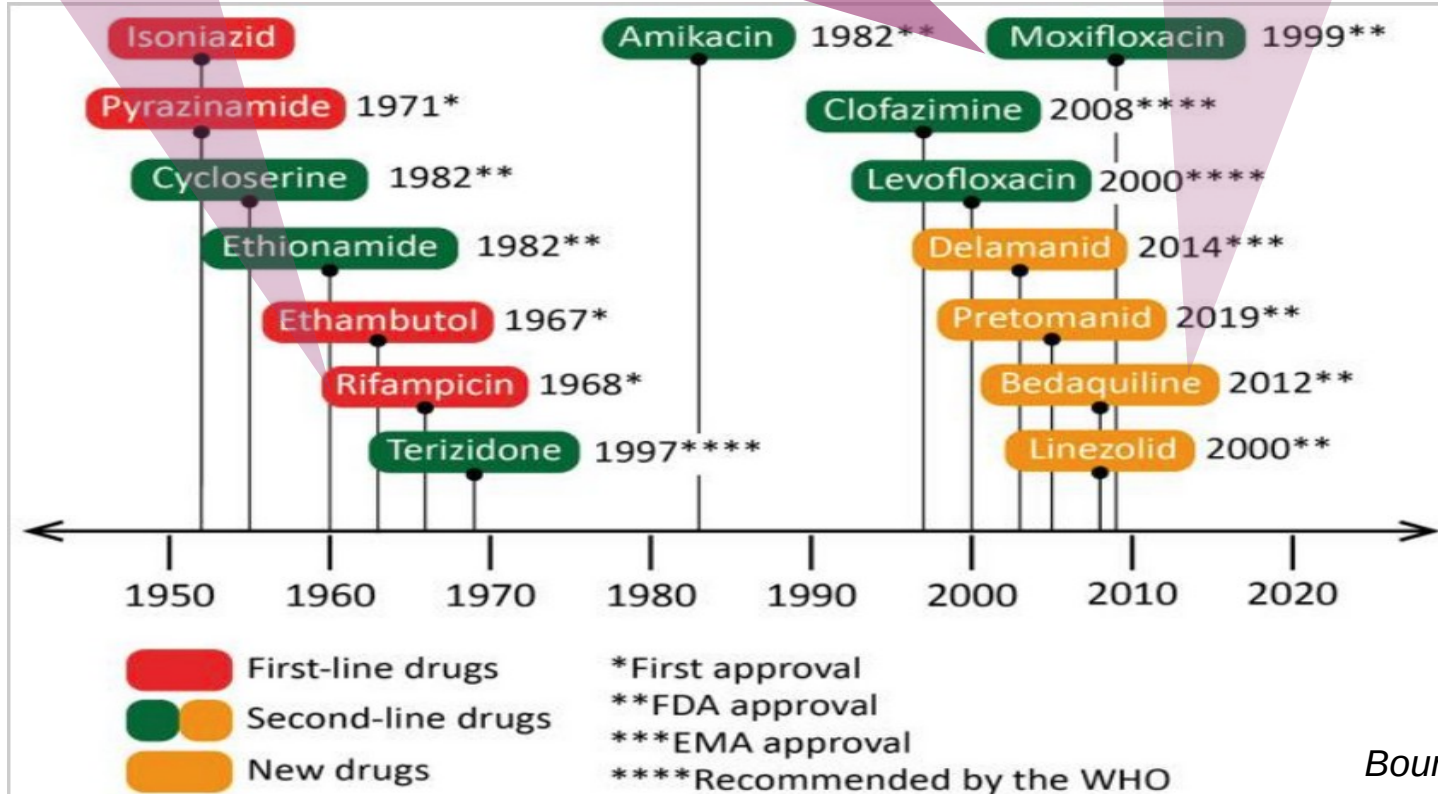
Au vu du génotype, quel traitement doit être débuté ?

ANTIBIOGRAMME			Traitement		
date prélèvement : 13/01/2023					
nature prélèvement : LBA			Indiquer ci-dessous les dates de début et de modifi		
	Géno	Phéno	17/01/2023	04/02/2023	17/02/2023
INH	Kat G <b>S315T</b> InhA WT			stop	
RIF	rpoB <b>S450L</b>			stop	
EMB	EmbB WT EmbA/C			stop	
PZA	pncA WT			stop	
SM	rpsL WT gidB <b>R137W</b>				
AMK	rrs WT eis WT				
KAN					
CAP					
OF	GyrA <b>S95T</b>				
MXF	GyrB WT				
ETH	EthA WT EthR InhA WT				
PAS					
CYC					
LNZ	rrl WT rplC WT				
BDQ	Rv0678 WT AtpE				
CLF	Rv0678 WT				
DLM					
AMC/IPM					
AMC/MRP					
Evolution Bactério		Microscopie	-	-	
		Culture	+	+	

RR-MDR : Résistance à la rifampicine et Multirésistance : résistance à isoniazide et rifampicine

Pré XDR : MDR+ résistance À 1 fluoroquinolone (Moxifloxacine ou levofloxacine)

XDR : Ultra résistance : MDR + Fluoroquinolone +1 Résistance du groupe A (Linézolide ou Bédaquiline)



Bourguignon 2023

## Définitions (2021)

# DiaMa

## Avis RCP :

La « mutation » S95T est un polymorphisme qui n'a pas d'incidence sur la sensibilité de la souche aux FQ

->**BDLM** ou **BPaLM**

- **Bédaquiline** : 400mg/j 14 j puis 200mg/j le matin avec le repas
- **Délamanide** 100 mg X 2 /j avec le repas
- **Linézolide** 600mg/j le matin
- **Moxifloxacin** 400 mg/j le matin

Supplémentation B6

Conseil arrêt tabac : SNO et patchs

Que surveillez-vous ?

ANTIBIOGRAMME			Indiquer ci-dessous les dates de début et de fin de traitement		
date prélèvement : 13/01/2019			Traitement		
nature prélèvement : expecto					
	Géno	Phéno	17/01/2023	04/02/2023	17/02/2023
INH	Kat G <b>S315T</b> InhA WT			stop	
RIF	rpoB <b>S450L</b>			stop	
EMB	EmbB WT EmbA/C			stop	
PZA	pncA WT			stop	
SM	rpsL WT gidB <b>R137W</b>				
AMK					
KAN	rrs WT				
CAP	eis WT				
OF	GyrA <b>S95T</b>				
MXF	GyrB WT				
ETH	EthA WT EthR InhA WT				
PAS					
CYC					
LNZ	rrl WT rplC WT				
BDQ	Rv0678 WT AtpE				
CLF	Rv0678 WT				
DLM					
AMC/IPM					
AMC/MRP					
Evolution Bactério		Microscopie	-	-	
		Culture	+	+	

DiaMa

Que surveillez-vous ?

**B** : ECG (QTc)/mois

BH, iono Mg, Ca++, Créat  
Lipase, CPK

**D** : BH,(ECG), céphalées

**L** : polynévrite, NORB (Vision des  
couleurs, CV), Hb, Plaquettes, CPK, BH

**M** : BH, tendinopathies, (ECG),  
valvulopathies (information patient)

Dosages médicamenteux

- Le patient présente des Nausées,  
céphalées : CAT ?

ANTIBIOGRAMME			Indiquer ci-dessous les dates de début et de fin de traitement		
date prélèvement : 13/01/2019			Traitements		
nature prélèvement : LBA					
	Géno	Phéno	17/01/2023	04/02/2023	17/02/2023
INH	Kat G <b>S315T</b> InhA WT			stop	
RIF	rpoB <b>S450L</b>			stop	
EMB	EmbB WT EmbA/C			stop	
PZA	pncA WT			stop	
SM	rpsL WT gidB <b>R137W</b>				
AMK					
KAN	rrs WT				
CAP	eis WT				
OF	GyrA <b>S95T</b>				
MXF	GyrB WT				
ETH	EthA WT EthR InhA WT				
PAS					
CYC					
LNZ	rrl WT rplC WT				
BDQ	Rv0678 WT AtpE				
CLF	Rv0678 WT				
DLM					
AMC/IPM					
AMC/MRP					
Evolution Bactéri		Microscopie	-	-	
		Culture	+	+	

# DiaMa

Mfx décalée au coucher  
Bdq Lzd le midi

Primpéran inefficace  
Odansetron (hors AMM)  
Largactil 10 gouttes le soir  
paracetamol

Négativation des cultures à  
M+1

Qtc nl  
Res de Lzd <2mg/l

Pas de polynévrite, pas de  
NORB, pas d'anémie, pas  
de thrombopénie  
BH nl

	Géno	Phéno J 28	17/01/2023	04/02/2023	17/02/2023	15/03/23	17/05/23	15/08/23
INH	Kat G <b>S315T</b> InhA WT	<b>R</b>		stop				
RIF	rpoB <b>S450L</b>	<b>R</b>		stop				
EMB	EmbB WT EmbA/C	<b>R</b>		stop				
PZA	pncA WT	<b>S</b>		stop				
SM	rpsL WT gidB <b>R137W</b>	<b>R</b>						
AMK	rrs WT	<b>S</b>						
KAN	eis WT	<b>S</b>						
CAP		<b>S</b>						
OF	GyrA S95T	<b>S</b>						
MXF	GyrB WT	<b>S</b>						
ETH	EthA WT EthR InhA WT	<b>S</b>						
PAS		<b>S</b>						
CYC		<b>S</b>						
LNZ	rrl WT rplC WT	<b>S</b>						
BDQ	Rv0678 WT AtpE	<b>S</b>						
CLF	Rv0678 WT							
DLM								
AMC/IPM								
AMC/MRP								
Evolution Bactério		Microscopie	-	-	-	-	-	-
		Culture	+	+	+	-	-	-

NB : pas de mutation EmbB mais ABG phénotypique rendu R à la lecture au 28<sup>j</sup>

# DiaMa

lecture ABG à J 42 : R à Cyclosérine

Penser à récupérer l'ABG pour Cfz (a été différé pour raison technique)

Bonne évolution radio clinique

Arrêt : Lzd à M+3

	Géno	Phéno J 42	17/01/2023	04/02/2023	17/02/2023	15/03/23	17/05/23	15/08/23
INH	Kat G <b>S315T</b> InhA WT	<b>R</b>		stop				
RIF	rpoB <b>S450L</b>	<b>R</b>		stop				
EMB	EmbB WT EmbA/C	<b>R</b>		stop				
PZA	pncA WT	<b>S</b>		stop				
SM	rpsL WT gidB <b>R137W</b>	<b>R</b>						
AMK		<b>S</b>						
KAN	rrs WT	<b>S</b>						
CAP	eis WT	<b>S</b>						
OF	GyrA S95T	<b>S</b>						
MXF	GyrB WT	<b>S</b>						
ETH	EthA WI EthR InhA WT	<b>S</b>						
PAS		<b>S</b>						
CYC		<b>R</b>						
LNZ	rrl WT rplC WT	<b>S</b>					simplification	
BDQ	Rv0678 WT AtpE	<b>S</b>						
CLF	Rv0678 WT							
DLM		<b>S</b>						
AMC/IPM								
AMC/MRP								
Evolution Bactério		Microscopie	-	-	-	-	-	-
		Culture	+	+	+	-	-	-

# DiaMa

Tendinite à M+5 : arrêt  
FQ et reprise du Lzd

ABG sensible à Cfx

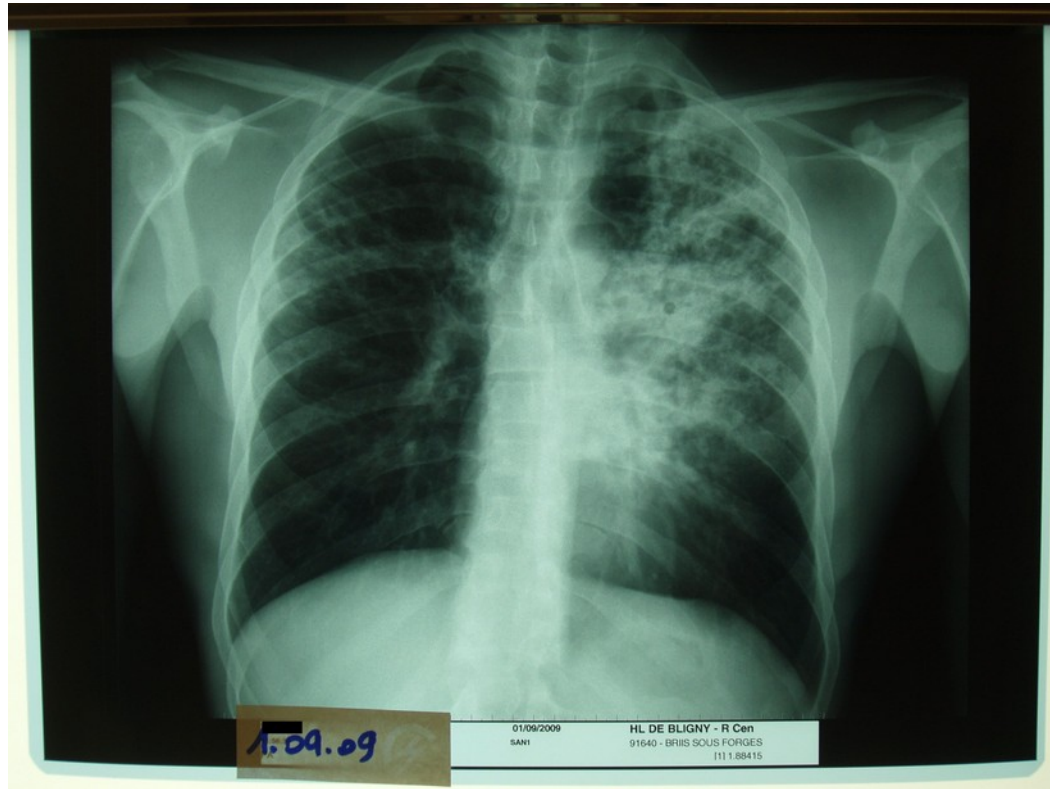
ABG du cas index  
concordant

Arrêt ttt à M+6

Suivi post thérapeutique  
2 ans sans rechute

	Géno	Phéno J 42	17/01/2023	04/02/2023	17/02/2023	15/03/23	17/05/23	15/07/23	17/08/25
INH	Kat G <b>S315T</b> InhA WT	<b>R</b>		stop					
RIF	rpoB <b>S450L</b>	<b>R</b>		stop					
EMB	EmbB WT EmbA/C	<b>R</b>		stop					
PZA	pncA WT	<b>S</b>		stop					
SM	rpsL WT gidB <b>R137W</b>	<b>R</b>							
AMK		<b>S</b>							
KAN	rrs WT	<b>S</b>							
CAP	eis WT	<b>S</b>							
OF	GyrA S95T	<b>S</b>							
MXF	GyrB WT	<b>S</b>					tendinite		
ETH	EthA WT EthR InhA WT	<b>S</b>							
PAS		<b>S</b>							
CYC		<b>R</b>							
LNZ	rrl WT rplC WT	<b>S</b>					simplification		
BDQ	Rv0678 WT AtpE	<b>S</b>							
CLF	Rv0678 WT	<b>S</b>							?
DLM		<b>S</b>							
AMC/IPM									
AMC/MRP									
Evolution Bactério		Microscopie	-	-	-	-	-	-	
		Culture	+	+	+	-	-	-	

# Cas clinique : V. J-L



Patient de 42 ans, antillais  
15 août 2009 : TB pulmonaire  
BK +

RP : opacités excavées des 2  
lobes sup prédominantes à G

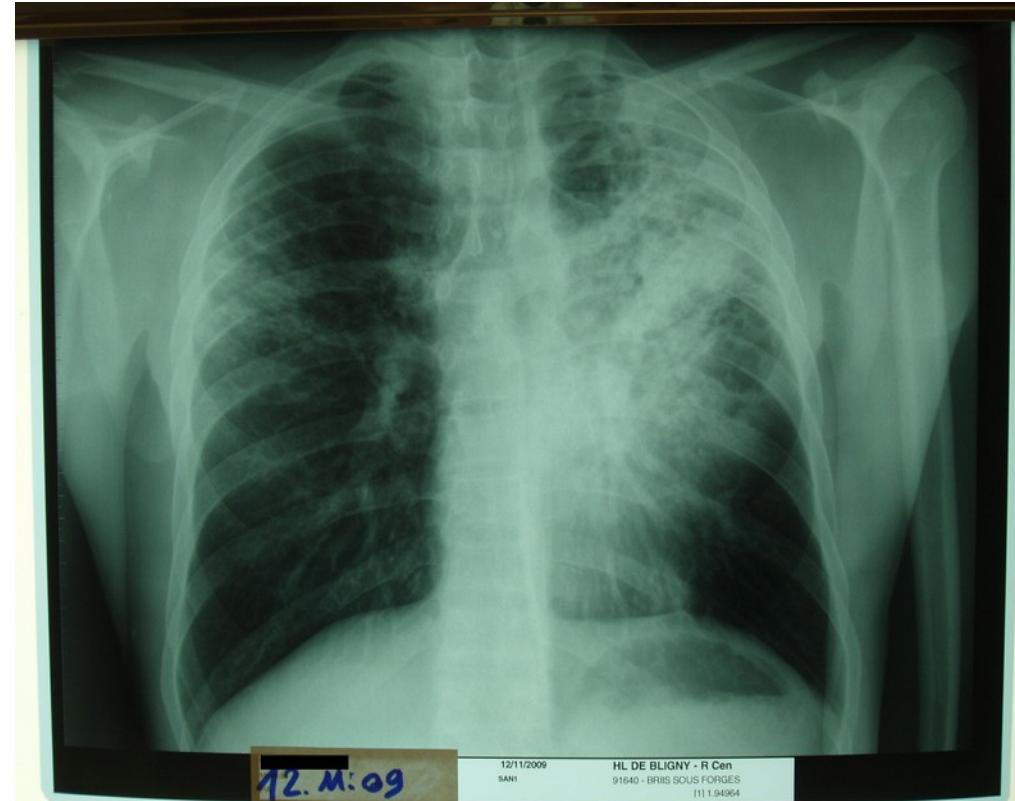
Quadrithérapie le 18 08 09  
Apyrétique fin sept

# Cas clinique : V. J-L

Réception de l'ABG le 19 10 09 :

- R haut niveau Isoniazide et Streptomycine.
- Sensible Ethambutol, Rifampicine

CAT?



# Cas clinique : V. J-L

Réception de l'ABG le 19 10 09 :

- R haut niveau Isoniazide et Streptomycine.
- Sensible Ethambutol, Rifampicine

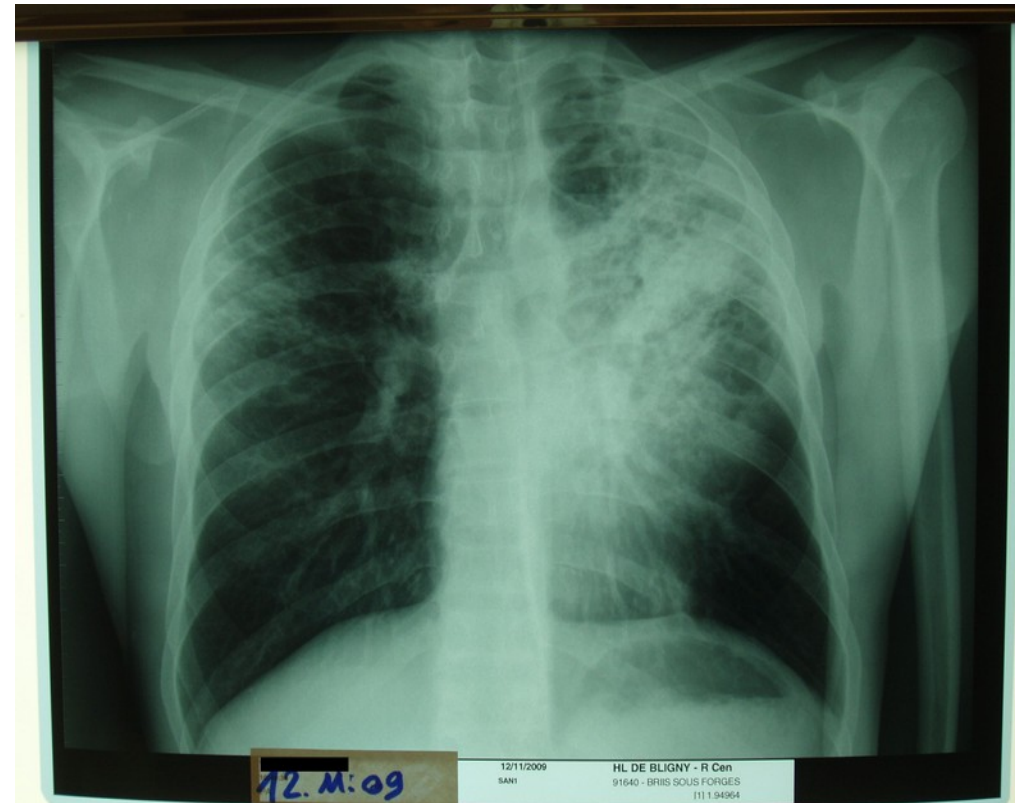
19 10 09: arrêt Isoniazide et ajout de Moxifloxacine

BK + au direct et en culture jusqu'au 16/10/09

Arthralgies : arrêt Moxifloxacine le 26 nov  
Patient observant

Novembre : aggravation radiologique mais BK- , apyrétique, amélioration de l'état général

CAT?

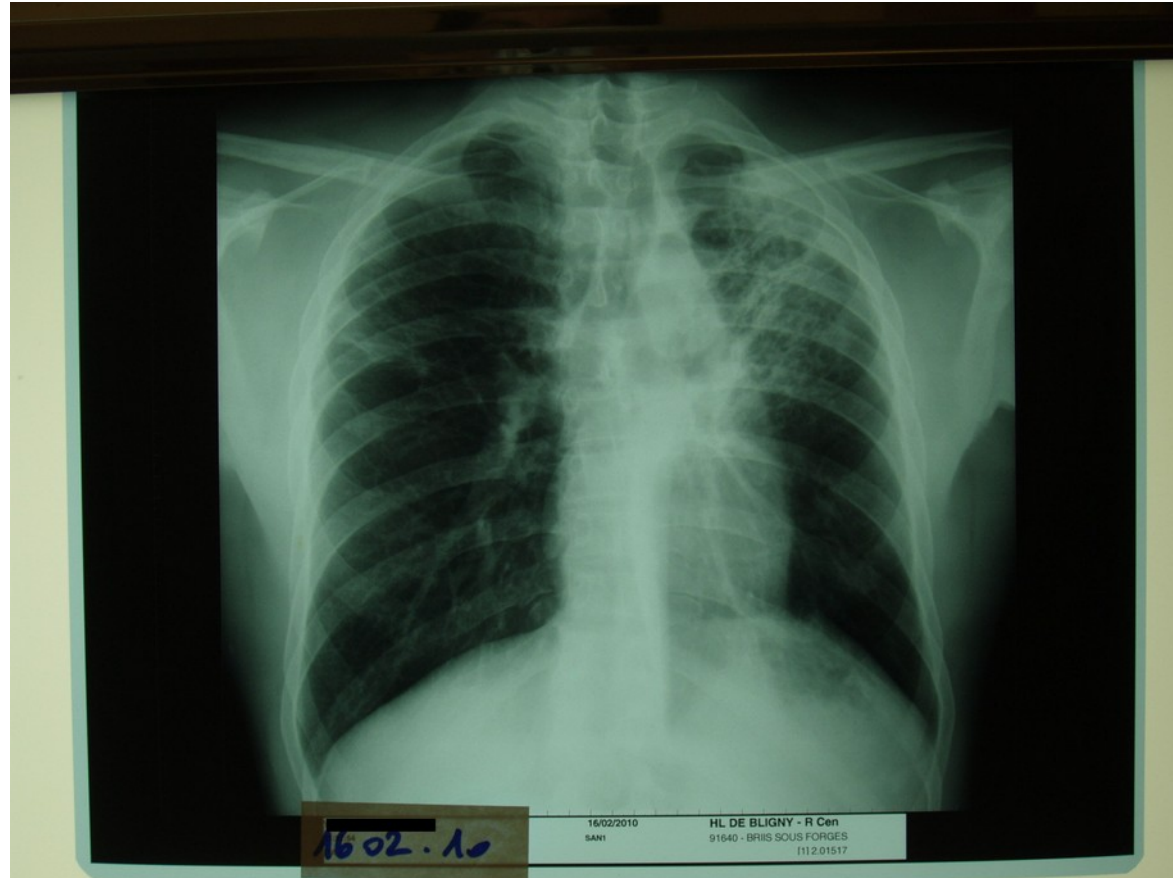


# Cas clinique : V. J-L

Sortie avec ttt par  
Rifampicine, Pyrazinamide,  
Ethambutol

Janvier 2010 :

- Ex Clinique normal
- RxP : amélioration



# Cas clinique : V. J-L

Contrôle qualité au labo en février 2010 : sur prélèvement d'oct 09 : rpoB muté, KatG muté

Patient réhospitalisé:

Ex Clinique normal

CRP : 10,6 mg/l

RxP: amélioration

Expecto : direct –

Test génotypiques :

rpoB, KatG mutés

InhA, GyrA, GyrB, pncA, rrs, embB sauvages

->Ttt proposé?

## Cas clinique : V. J-L

Ttt le 19 02 10 : Amk, Levofloxacin, Z, Emb, Eto

BKdirect – mais culture +

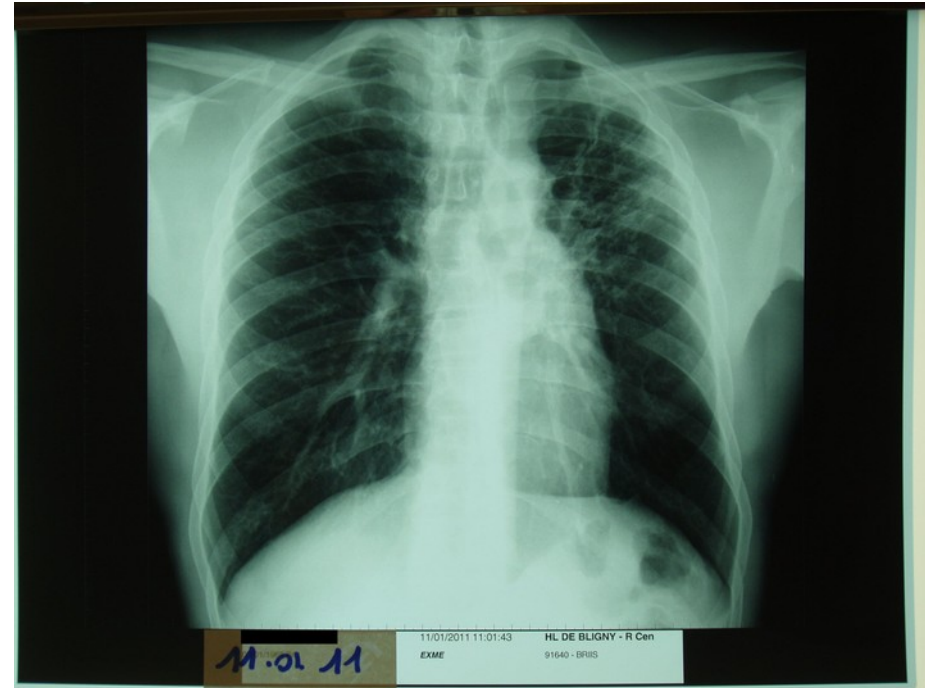
ABG :

- Résistance à H, R, Ethambutol
  - Mars 2010 résultat du contrôle ABG de souche d'octobre 09 : R Emb mais pas de mutation EmbB
  - Contrôle souche d'août : résistante à l'Emb (3-6%)
  - Souche de février rendue résistante avec  $10^{-4}$  mutants.
- Sensible à PAS, Cs, Aminocyclitol, FQ, Eto, Linézolide

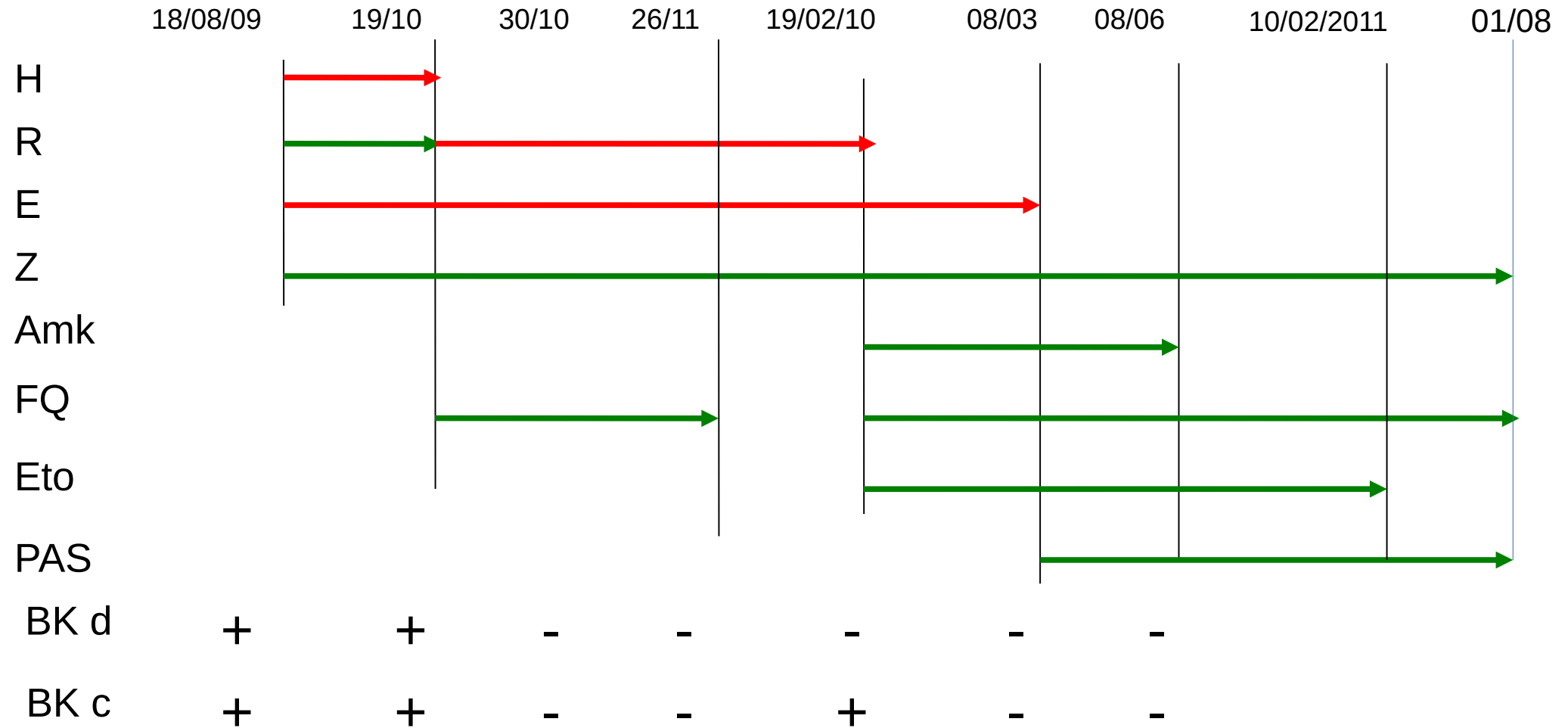
## Traitement :

## Cas clinique : V. J-L

- Le 08/03/10 : arrêt Emb remplacé par PAS
- Amklin stop 3 mois après négativation des expectorations (en mars 2010)
- 10/02/11 : rupture de stock temporaire d'Eto. Décision de ne pas le reprendre.
- Ne revient pas en cs en juillet
- Début Août : contact téléphonique avec le patient : il a pris 17,5 mois de ttt au total = ttt « complet » sans preuve de guérison



# Cas clinique : V. J-L



## Cas clinique : V. J-L

Ce qu'il faut retenir :

- Le pyrazinamide ne protège pas la rifampicine des sélection de résistance
- Demander les tests génotypiques d'emblée
- Faire un contrôle phénotypique
- Intérêt de la discussion pluridisciplinaire

## Cas clinique : V. J-L

- Quel protocole proposeriez-vous en 2026 ?

## Cas clinique : V. J-L

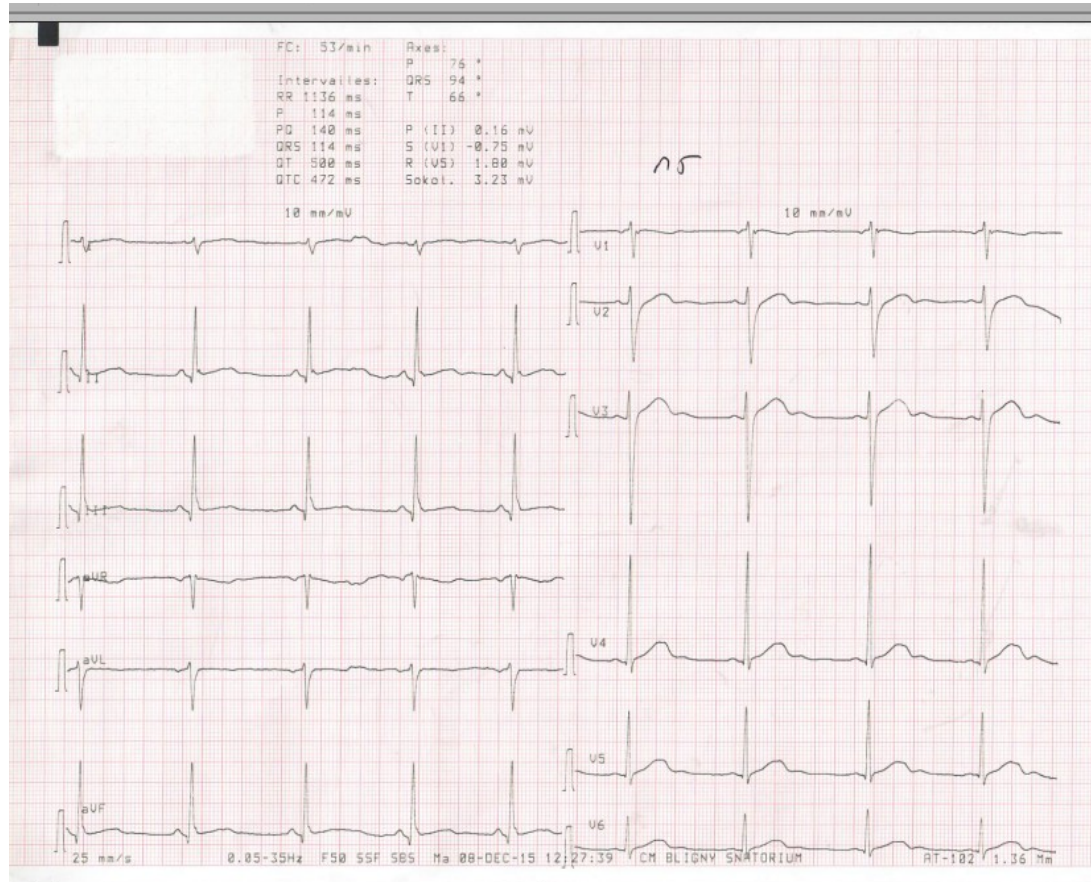
Quel protocole proposeriez-vous en 2026 ?

BDLM : Bédaquiline, Délamanide, Linézolide  
Moxifloxacine

ou BPaLM : Bédaquiline, Pétromanide, Linézolide  
Moxifloxacine

6 mois

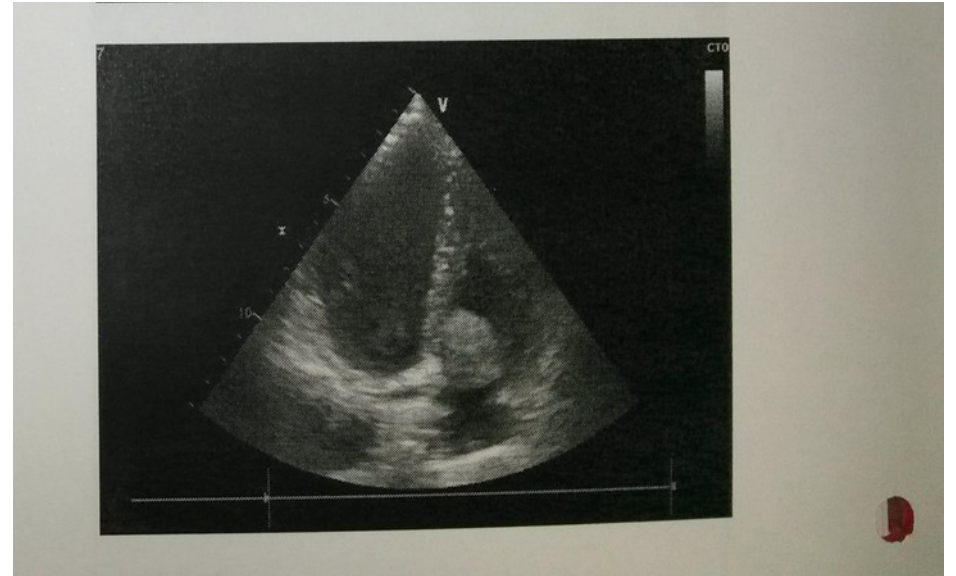
# Imputabilité des effets secondaires : DukAI (1)



- TB pulmonaire résistante ++ sauf Amk, Cs, PAS, Bdq
- Premier patient ayant bénéficié de l'association DIm-Bdq

## Imputabilité des effets secondaires : DukAI (2)

- Echo coeur prescrite car suspicion d'hypertrophie ventriculaire gauche  
=> Opéré en urgence d'un fibroélastome de l'OG  
S'il avait fait une mort subite, cela aurait été probablement imputé à l'association Bdq-Dlm



# Imputabilité des effets secondaires : DukAI (3)

	Géno Pitié	ABG Pitié 42° jour	28/8/15	12/9/15	22/9/15	02-oct.	08/01/2016	
INH	Kat G S315T InhA s	R						
RIF	rpoB 11:051540-41 +CTT	R						
EMB	EmbB s	R						
PZA	pncA D49A	R						
SM		R						
AMK	rrs : S	S					1j/2	
KAN		S						
CAP		S						
OF	GyrA (S95T) S GyrB A543V et R485C	R						
MXF		R (10%)	800					
ETH	EthA Del 703t /235 EthR s	R						
PAS		S						
CYC		S						
LNZ	ARN23s:s/ rplC s	I (1%)						
Bdq	atpE s Rv0678 s	S						
Clf								QTc510ms
AMC/IPM Delamanide						Dlm		
BKd	BKd		pos			pos	neg le11/01	
BKc	BKc		pos			neg 23/11		

- 1 mois après intervention :  
Qtc > 500ms
- Stop Cfz, Dlm, Bdq puis reprise Dlm  
Bdq après normalisation