

# Tuberculose résistante

Alexandra AUBRY, pour le CNR-MyRMA et les membres de la RCP « Infections à mycobactéries de traitement difficile »



Inserm

PARIS  
**Cimi**  
Centre  
d'immunologie  
et des Maladies  
Infectieuses  
[www.cimi-paris.upmc.fr](http://www.cimi-paris.upmc.fr)

**S** MÉDECINE  
SORBONNE  
UNIVERSITÉ



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

**Intervenant :** AUBRY Alexandra

**Titre :** Tuberculose résistante

L'orateur ne souhaite pas répondre

- |                                     |   |                                     |     |                                     |     |
|-------------------------------------|---|-------------------------------------|-----|-------------------------------------|-----|
| <input type="checkbox"/>            | Consultant ou membre d'un conseil scientifique  | <input type="checkbox"/>            | OUI | <input checked="" type="checkbox"/> | NON |
| <input type="checkbox"/>            | Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents   | <input checked="" type="checkbox"/> | OUI | <input type="checkbox"/>            | NON |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations | <input checked="" type="checkbox"/> | OUI | <input type="checkbox"/>            | NON |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique   | <input type="checkbox"/>            | OUI | <input checked="" type="checkbox"/> | NON |

# Histoire de la maladie

- Homme, 44 ans
- Né en Côte d'Ivoire (en France depuis 2016)
- Antécédents : bêta-thalassémie homozygote, hypothyroïdie, lithiases biliaires (pas d'antécédent de tuberculose)
- Toux + fièvre + sueurs nocturnes depuis plusieurs semaines → consultation aux urgences → hospitalisation en pneumologie

# Examens complémentaires

- Radiologiques : images nodulaires apicales bilatérales
  - Prélèvements microbiologiques :
    - 3 expectorations : négatives à l'examen microscopique
    - fibroscopie bronchique : aspiration bronchique négative à l'examen microscopique
- sortie sans traitement

# Suite de la prise en charge

- Culture positive 12 jours plus tard à *M. tuberculosis*

# Préparez-vous à voter

Internet ①

②

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.*

*Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur*

SMS

①

*<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.*

②

# Quelle attitude thérapeutique adoptez-vous ?

- A. Vous débutez le traitement d'emblée
- B. Vous attendez le résultat de l'antibiogramme pour débiter le traitement
- C. Vous avez besoin d'une information complémentaire pour débiter le traitement

*La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.*

*Cette présentation k4vote a été charge sans le add-in k4vote.*

*Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-*

# Votes: 0

 Fermé



# Quelle attitude thérapeutique adoptez-vous ?

A. Vous débutez le traitement d'emblée

Vous attendez le résultat de

B. l'antibiogramme pour débiter le traitement

C. Vous avez besoin d'une information complémentaire pour débiter le traitement

*Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.*

*En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).*

**66,7%**

**100,0%**



# Suite de la prise en charge

- Patient hospitalisé
- Quadrithérapie standard débutée



Antibiogramme disponible après 3 semaines  
= MDR (souche multi-résistante = résistance  
à la rifampicine et l'isoniazide)

# En cas de diagnostic de tuberculose (examen microscopique ou PCR ou culture positive), quelles assertions sont exactes parmi les suivantes

- A. Il est recommandé de réaliser un dépistage de la résistance à la rifampicine
- B. Il est recommandé de réaliser un dépistage de la résistance à l'isoniazide
- C. Il est recommandé de réaliser un dépistage de la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide
- D. Il est recommandé de réaliser un dépistage de la résistance chez tous les patients
- E. Il est recommandé de réaliser un dépistage de la résistance chez les patients à risque (antécédents de traitement, VIH+, etc)

*La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.*

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.*

*Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-*

# Votes: 0

 Fermé

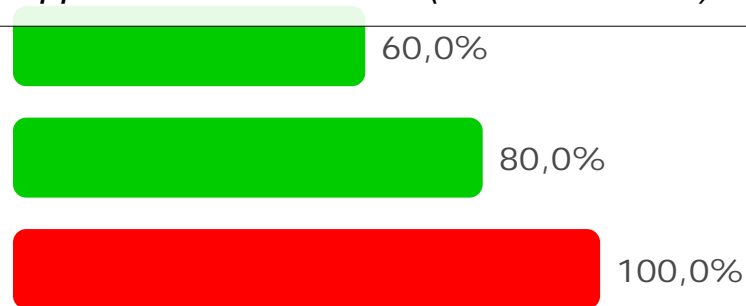


# En cas de diagnostic de tuberculose (examen microscopique ou PCR ou culture positive), quelles assertions sont exactes parmi les suivantes

- A. Il est recommandé de réaliser un dépistage de la résistance à la rifampicine
- B. Il est recommandé de réaliser un dépistage de la résistance à l'isoniazide
- C. Il est recommandé de réaliser un dépistage de la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide
- D. Il est recommandé de réaliser un dépistage de la résistance chez tous les patients
- E. Il est recommandé de réaliser un dépistage de la résistance uniquement chez les patients à risque...

*Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.*

*En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).*



# Dépistage de la multirésistance en France : recommandations (HCSP 2014)

## Laboratoire de biologie médicale

- Microscopie et Culture
- Si M+ (ou M- Culture +) : tests moléculaires d'identification et de détection de la résistance à la rifampicine (R) et à l'isoniazide (H) (si impossible, envoi a laboratoire avec expertise en mycobactériologie, cf infra)



En pratique =  
détection de la  
résistance à la  
rifampicine seule

New England Journal of Medicine Study Reports Xpert MTB/RIF  
a Faster, More Sensitive & Specific Test for Tuberculosis (TB)  
Than Current World Standards

### New TB Testing

A new test can identify how fast you recover, with very high accuracy, whether you're on tuberculosis and HIV-related treatment for health.

How and when  
to use the test



Résultat en 2  
heures !



# Evolution des caractéristiques des tuberculoses MDR en France 1992-2005

	1992-99 (n=264)	2002-03 (n=137)	2004-05 (n=118)
< 24 ans	8	32	31
25-34 ans	30	39	38
35-44 ans	25	18	13
45-64 ans	23	16	13
> 65 ans	14	5	5
Hommes	70	56	64
<b>Nés à l'étranger</b>	56	84	83
HIV +	21	16	17
Pulmonaire	85	89	91
M +	59	64	56
<b>Resistance Primaire</b>	41	61	58

Evolution d'un profil "né en France déjà traité" vers "né à l'étranger jamais traité" ⇒ justifie un dépistage moléculaire systématique de la résistance de chaque nouveau cas M+ (ou C+)

Parmi ces pays dans lesquels la proportion de MDR parmi les nouveaux cas de tuberculoses est-elle supérieure à 10 % ?

- A. Bangladesh
- B. Biélorussie
- C. Afrique du Sud
- D. Roumanie
- E. Egypte

*La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.*

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.*

*Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur <http://k4dochboard.com/inf>*

# Votes: 0

 Fermé



# Parmi ces pays dans lesquels la proportion de MDR parmi les nouveaux cas de tuberculoses est-elle supérieure à 10 % ?

A. Bangladesh



20,0%

*Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.*

B. Biélorussie



*En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).*

C. Afrique du Sud



60,0%

D. Roumanie



80,0%

E. Egypte



100,0  
%



# MDR-TB : pays les plus touchés



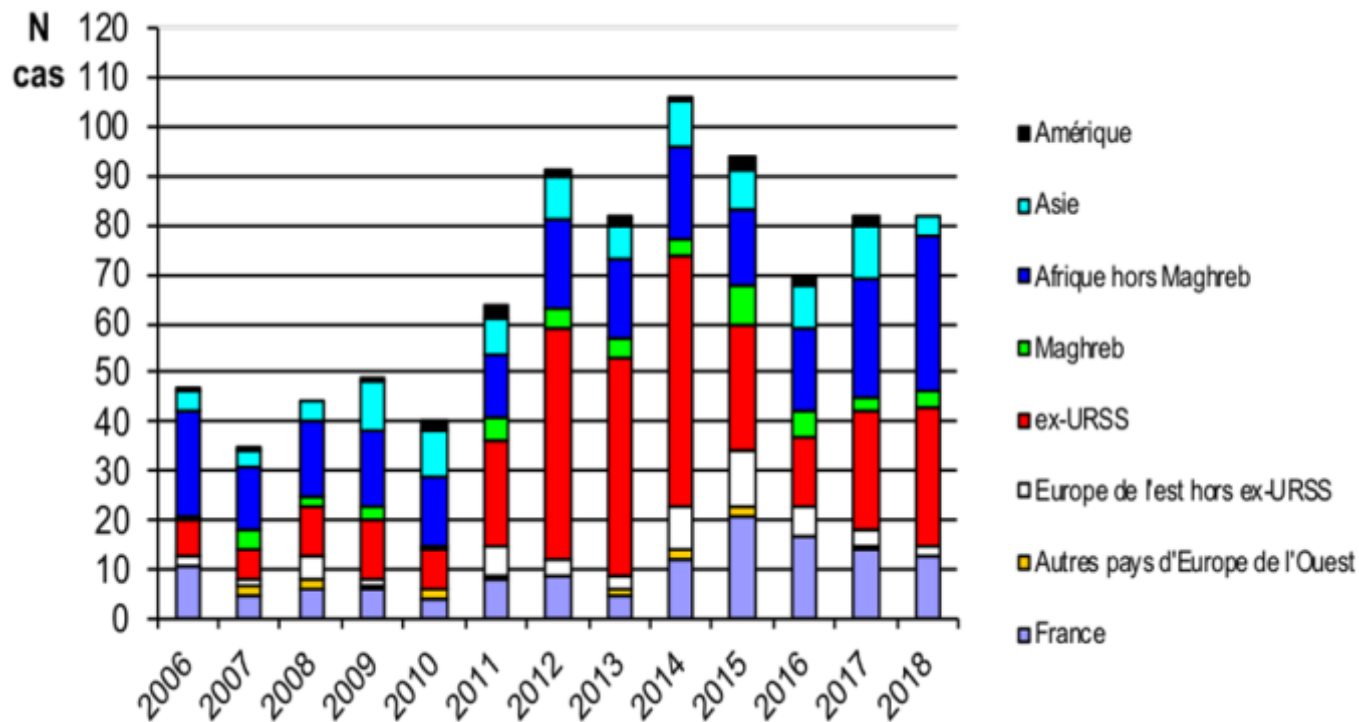
Pays	% de MDR chez les nouveaux	% de MDR chez les déjà traités
Belarus	38	67
Russian Federation	32	67
Republic of Moldova	28	55
Ukraine	28	48
Kazakhstan	26	44
Kyrgyzstan	26	61
Congo	21	
Estonia	21	52
Tajikistan	20	23
Armenia	16	44
Burundi	16	
Uzbekistan	15	57
Egypt	14	30
Lithuania	14	54
Niger	14	
Turkmenistan	14	38
Bhutan	13	33
Azerbaijan	12	28
<b>Georgia</b>	<b>11</b>	<b>30</b>
Somalia	8,7	47
Latvia	8	31
Syrian Arab Republic	8	24
Ecuador	7,3	28
China	7,1	24



# MDR-TB : pays les plus touchés, suite ...

Pays	% de MDR chez les nouveaux cas de tuberculose	% de MDR chez les tuberculoses déjà traitées
China	7,1	24
Eswatini	6,8	16
Jordan	6,3	29
Peru	6,3	20
Iraq	6,1	30
Suriname	6,1	0
Mongolia	5,5	11
Israel	5,4	50
Myanmar	5,1	27
Namibia	5	12
Lesotho	4,8	14
Côte d'Ivoire	4,6	24
Zimbabwe	4,6	14
Norway	4,5	0
Djibouti	4,3	35
Nigeria	4,3	25
Pakistan	4,2	16
Spain	4,2	18
El Salvador	4,1	
Slovakia	4,1	7,7
Viet Nam	4,1	17
New Caledonia	4	0
Mozambique	3,7	20
Botswana	3,6	13
Guam	3,6	100
Papua New Guinea	3,4	26
South Africa	3,4	7,1
French Polynesia	3,3	14
Taiwan	3,2	14

# Qui sont les patients atteints de TB-MDR en France ?



# En cas de détection moléculaire de résistance à la rifampicine dans le crachat d'un patient tuberculeux par une des techniques recommandées par l'OMS

- A. le diagnostic de résistance à la rifampicine est certain
- B. le diagnostic de résistance à la rifampicine doit être contrôlé par une autre technique moléculaire
- C. le diagnostic de résistance à la rifampicine doit être contrôlé par l'antibiogramme phénotypique
- D. la souche est forcément multirésistante
- E. le traitement peut-être débuté sans attendre d'autres tests complémentaires

*La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.*

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.*

*Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur <http://k4dechbeard.candotone.com/info>*

# Votes: 0

 Fermé



# En cas de détection moléculaire de résistance à la rifampicine dans le crachat d'un patient tuberculeux par une des techniques recommandées par l'OMS

A. le diagnostic de résistance à la...

B. le diagnostic de résistance à la...

C. le diagnostic de résistance à la...

D. la souche est forcément multirésistante

E. le traitement peut-être débuté sans...

*Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.*

*En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).*

 60,0%

 80,0%

 100,0  
%

# Un test avec mutation *rpoB* n'est pas toujours prédictif de résistance à la rifampicine

Si sensibilité = 100% pour détection de résistance à la rifampicine et spécificité de 98%, alors quelle est la VPP d'un test détectant une mutation ?

	France	
	Avec ATCD	Sans ATCD
Prévalence de la résistance	30%	2%
N souches R pour 1000 patients	300	20
N faux positifs pour 1000 tests (Sp=98%)		
VPP		

Bon test de dépistage de la multirésistance (90% des RIF-R sont MDR), MAIS

- attention : monoR-RIF fréquente chez les VIH+ !
- VPP dépend de prévalence résistance → nécessité de contrôler le test

# 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) :

- A. rifampicine + isoniazide
- B. rifampicine + pyrazinamide
- C. rifampicine + éthambutol
- D. isoniazide + pyrazinamide

*La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.*

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.*

*Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-*

# Votes: 0

 Fermé



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

A. rifampicine + isoniazide



25,0%

B. rifampicine + pyrazinamide



50,0%

C. rifampicine + éthambutol



75,0%

D. isoniazide + pyrazinamide



100,0  
%

*Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.*

*En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).*



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

# 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) <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



# Quels sont les antibiotiques recommandés pour le traitement d'une TB MDR parmi les suivants

- A. Délamanide
- B. Bédaquiline
- C. Minocycline
- D. Fluoroquinolones
- E. Linézolide
- F. Sulfaméthoxazole/triméthoprime

*La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.*

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.*

*Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-*

# Votes: 0

 Fermé



# Quels sont les antibiotiques recommandés pour le traitement d'une TB MDR parmi les suivants

A. Délamanide

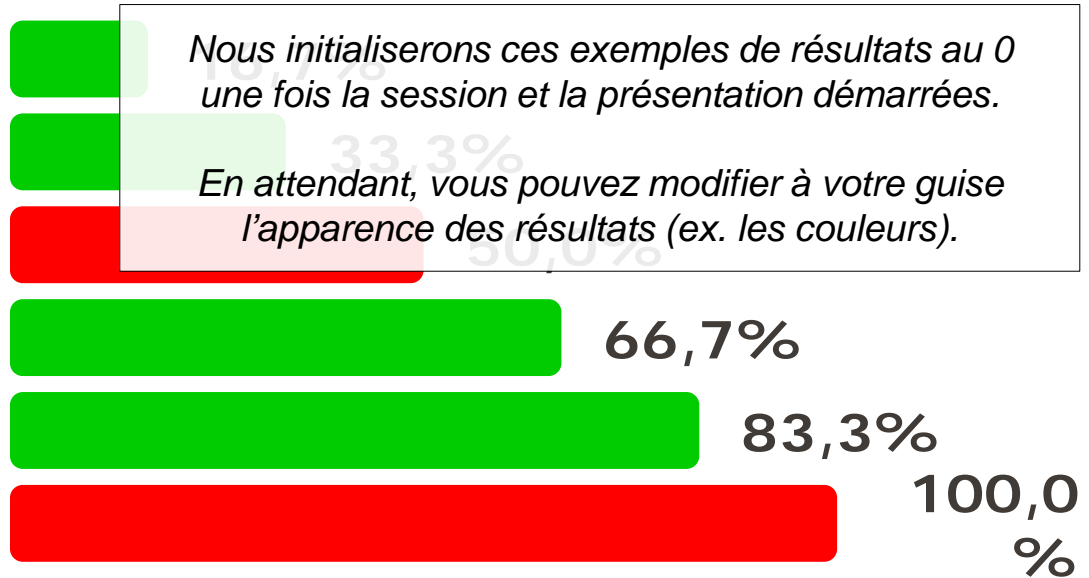
B. Bédaquiline

C. Minocycline

D. Fluoroquinolones

E. Linézolide

F. Sulfaméthoxazole/triméthoprime



# Antibiotiques recommandés pour le traitement de TB MDR

Table 2. Grouping of medicines recommended for use in longer MDR-TB regimens<sup>1</sup>

GROUPS & STEPS	MEDICINE	
<b>Group A:</b> Include all three medicines	Levofloxacin <u>OR</u>	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Bedaquiline <sup>2,3</sup>	Bdq
<b>Group B:</b> Add one or both medicines	Linezolid <sup>4</sup>	Lzd
	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine <u>OR</u>	Cs
<b>Group C:</b> Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Terizidone	Trd
	Ethambutol	E
	Delamanid <sup>1,3</sup>	Dlm
	Pyrazinamide <sup>5</sup>	Z
	Impenem-cilastatin <u>OR</u>	Ipm-Cla
	Meropenem <sup>7</sup>	Mpm
	Amikacin	Am
	( <u>OR</u> Streptomycin) <sup>8</sup>	(S)
Ethionamide <u>OR</u>	Eto	

the treatment of rifampicin-resistant and multidrug-resistant TB<sup>1</sup>

	Levofloxacin	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Gatifloxacin	Gfx
	Amikacin	Am
	Capreomycin	Cm
	Kanamycin	Km
	(Streptomycin) <sup>3</sup>	(S)
	Ethionamide / Prothionamide	Eto / Pto
	Cycloserine / Terizidone	Cs / Trd
	Linezolid	Lzd
	Clofazimine	Cfz
D1	Pyrazinamide	Z
	Ethambutol	E
D2	High-dose isoniazid	H <sup>h</sup>
	Bedaquiline	Bdq
	Delamanid	Dlm
	p-aminosalicylic acid	PAS
	Imipenem-cilastatin <sup>4</sup>	Ipm
		Mpm
		Amx-Clv
		(T)

Traitement court (9-12 mois) ... comporte un injectable

Thioacetazone  
Clarithromycin

# A retenir

- suspicion de résistance d'après l'origine géographique, mais le dépistage de la multirésistance doit être systématique (idéalement rifampicine et isoniazide)
- ne pas passer en bithérapie avant de connaître les résultats de l'antibiogramme (attention à la mono-résistance à l'isoniazide)
- ne pas croire que résistance dépistée = vraie résistance (quelque soit le test)
  - toute résistance doit être contrôlée : **le test parfait n'existe pas**
  - connaître performances et limites des différents tests
- mise en place du traitement personnalisé, gestion des effets secondaires ... ⇒ recours à des experts +++

# Remerciements

- **CNR-MyRMA** : *Florence Brossier, Isabelle Bonnet, Emmanuelle Cambau, Jérémy Jaffre, Vincent Jarlier, Emmanuel Lecorche, Florence Morel, Faiza Mougari, Jérôme Robert, Wladimir Sougakoff, Nicolas Veziris*
- **RCP « Infections à mycobactéries de traitement difficile »** : *Lorenzo Guglielmetti, Najoua El Helali, Guillaume Thouvenin, Valérie Pourcher, Eli Haddad, Damien Le Du, Dhiba Marigot-Outtandy Bénédicte Rivoire, Claire Andrejak, Mathilde Frechet-Jachym*

<http://cnrmyctb.free.fr/>



**Répartition par régions des laboratoires ayant envoyé l'échantillon biologique (prélèvement ou souche) des patients MDR au CNR-MyrMA depuis 2014 (selon la nouvelle organisation régionale)**

Régions	N souches reçues en				
	2014	2015	2016	2017	2018
Auvergne, Rhône-Alpes	13	11	5	5	9
Bourgogne, Franche-Comté	2	0	1		1
Bretagne		2	2	3	4
Centre-Val-de-Loire	2	1	1	3	4
Corse	1	1			
Grand-Est	5	3	4	2	7
Guadeloupe					
Guyane					
Hauts-de-France	8	6	4	4	6
Île-de-France	58	48	32	41	29
La Réunion	2			1	
Martinique					
Mayotte					
Normandie	6	3	3	4	2
Nouvelle-Aquitaine	2	11	6	6	7
Nouvelle Calédonie				1	
Occitanie	7	5	2	3	5
Pays de la Loire		4	2	3	2
Polynésie Française		1	1	4	2
Provence-Alpes-Côte d'Azur	6	3	8	2	4
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>99</b>	<b>71</b>	<b>82</b>	<b>82</b>

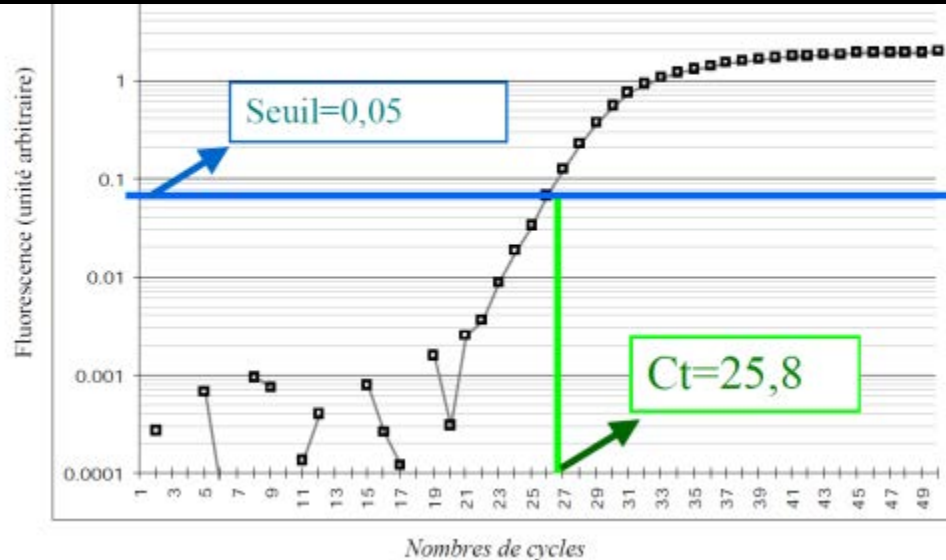




### Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance

Catharina C. Boehme, M.D., Pamela Nabeta, M.D., Doris Hillermann, Ph.D., Mark P. Nicol, Ph.D.,  
Shabbada Shenai, Ph.D., Fovella Krapp, M.D., Jenny Allen, B.Tech., Razim Taheri, M.D., Robert Balekrom, B.S.,  
Roanu Rastorjee, M.D., Ph.D., Ana Măovic, M.S., Martin Jones, Ph.D., Sean M. O'Brien, Ph.D.,  
David H. Persing, M.D., Ph.D., Sabine Ruesch-Gerdes, M.D., Eduardo Gotuzzo, M.D., Camilla Rodrigues, M.D.,  
David Alland, M.D., and Mark D. Perkins, M.D.

Principe = PCR en temps réel



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 6, 2010 VOL. 362 NO. 11

Rapid Molecular Detection of Tuberculosis  
and Rifampin Resistance

Catharina C. Boelens, M.D., Pamela Nabeta, M.D., Ouis Hillenmann, Ph.D., Mark P. Nicol, Ph.D.,  
Shubhada Shenai, Ph.D., Faveria Erago, M.D., Jenny Allen, B.Sc., Rasim Takaf, M.D., Robert Blakemore, B.S.,  
Rouana Rastorjaja, M.D., Ph.D., Ana Milovic, M.S., Martin Jorres, Ph.D., Sean M. O'Brien, Ph.D.,  
David H. Persing, M.D., Ph.D., Sabine Ruesch-Geyrhofer, M.D., Eduardo Colzani, M.D., Camilla Rodrigues, M.D.,  
David Allard, M.D., and Mark D. Perkins, M.D.

Test and Analyte Result

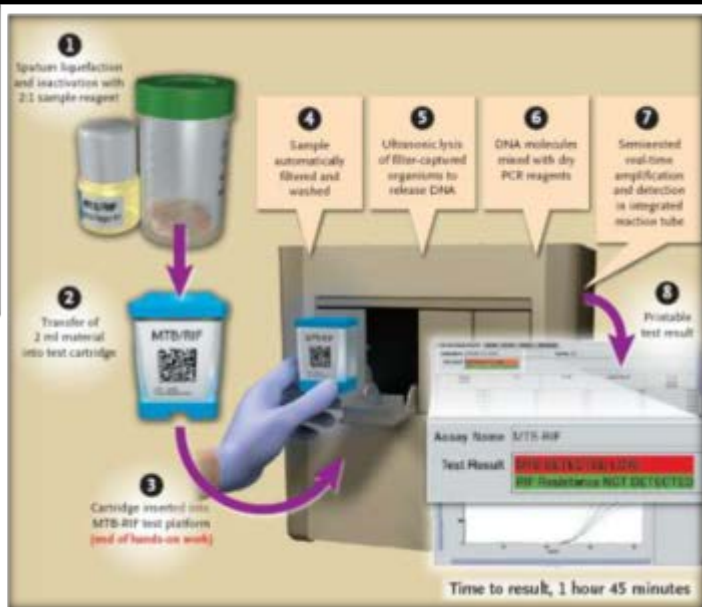
Detail

Errors

His

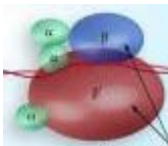
Assay Name MTB Beta

Test Result **MTB POSITIVE MEDIUM;**  
**Rif Resistance NOT DETECTED**

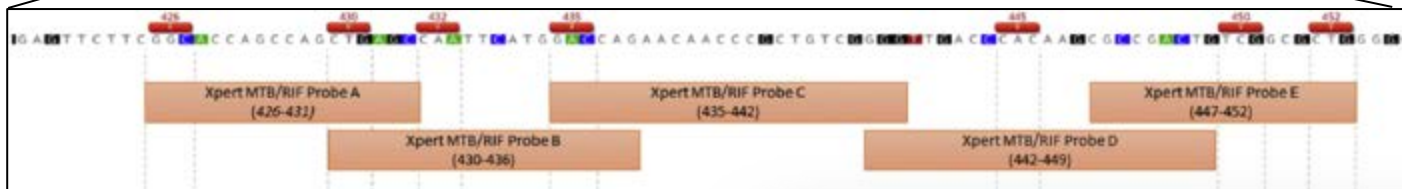
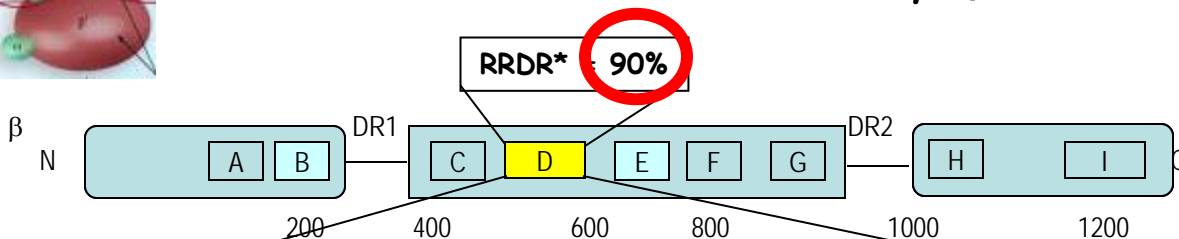


**ON NE VOUS DIT PAS TOUT !**

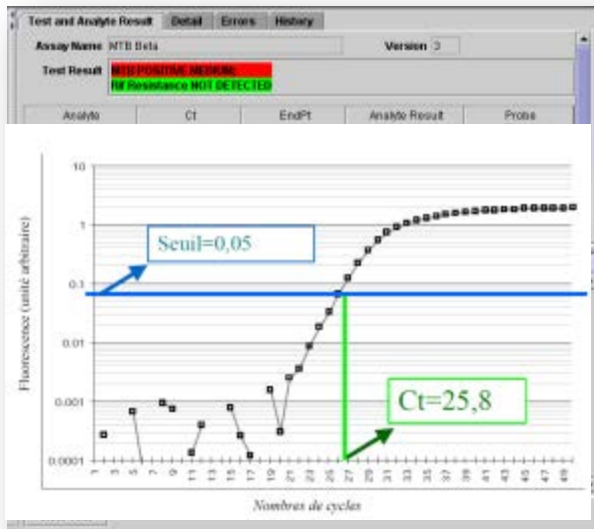
# Mécanismes de résistance à la rifampicine



95% = mutations dans *rpoB*



# Méthodologie : Cepheid Xpert MTB/RIF



## Attention :

- réponse pas noir ou blanc
  - mais délai atteinte
- « seuil » =  $\Delta Ct$
- < 3,5 = sensible
  - > 3,5 = résistant

Nécessité expertise → 50% fausses résistances quand détection tuberculose faible ( $Ct > 28$ ), surtout avec sonde B (mais aussi E) ...



WHO 2011 TB drugs classification		WHO 2016 TB drugs classification	
GROUP 1. First-line oral anti-TB drugs	Isoniazid Rifampicin Ethambutol Pyrazinamide	GROUP A Fluoroquinolones	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin
GROUP 2. Injectable anti-TB drugs (injectable or parenteral agents)	Streptomycin Kanamycin Amikacin Capreomycin	GROUP B Second-line injectable agents	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin)
GROUP 3. Fluoroquinolones	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin Ofloxacin	GROUP C Other Core Second-line Agents	Ethionamide/ Prothionamide Cycloserine/Terizidone Linezolid Clofazimine
GROUP 4. Oral bacteriostatic second-line anti-TB drugs	Ethionamide/Prothionamide Cycloserine/Terizidone p-aminosalicylic acid	GROUP D Add-on agents (not core MDR-TB regimen components)	D1 Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid
GROUP 5. Anti-TB drugs with limited data on efficacy and/or long-term safety in the treatment of drug-resistant TB	(Bedaquiline) (Delamanid) Linezolid Clofazimine	D2	Bedaquiline Delamanid
	Amoxicillin/Clavulanate Imipenem/Cilastatin Meropenem High-dose isoniazid Thioacetazone Clarithromycin		D3 p-aminosalicylic acid Imipenem-Cilastatin Meropenem Amoxicillin-Clavulanate (Thioacetazone)

Anti-TB drugs with future potentialities for upgrade: linezolid, delamanid, bedaquiline, carbapenemics