

Poitiers

et la région Nouvelle Aquitaine Palais des Congrès du Futuroscope

du mercredi 9 septembre 2020 au vendredi 11 septembre 2020







Tuberculose MDR/XDR: impact de la recherche sur la diffusion

Dr Corinne Merle – merlec@who.int















Poitiers

et la région Nouvelle Aquitaine Palais des Congrès du Futuroscope

du mercredi 9 septembre 2020 au vendredi 11 septembre 2020







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

Interv	venant : Corinne Merle	L'orateur ne souhaite		
Titre :	Tuberculose MDR/XDR : impact de la recherche sur la diffusion	pas répondre		
	Consultant ou membre d'un conseil scientifique	OUI	NON	
	Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents	OUI	₩ NON	
	Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations	OUI	NON	
	Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique Les opinions émises dans cette présentation sont d		NON	
JIVI	l'auteur et ne représentent pas nécessairement cell		2	

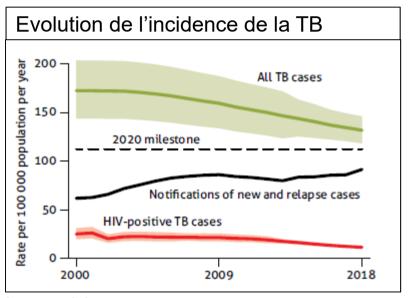


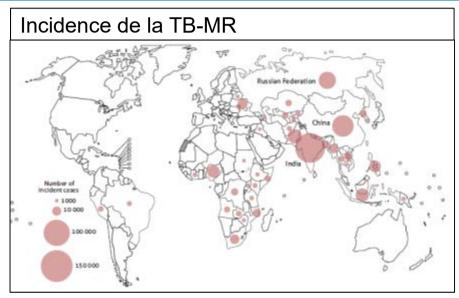
Contenu

- Points clés épidémiologiques
- Recherche / progrès diagnostiques
- Recherche / progrès thérapeutiques
- Perspectives



Epidémiologie





Source WHO Global report 2019

Source WHO Global report 2019

TB-MR (MDR-TB)

Résistance à au moins 2 molécules des plus efficaces du traitement de 1ere ligne : Rifampicine & Isoniazide



XDR-TB



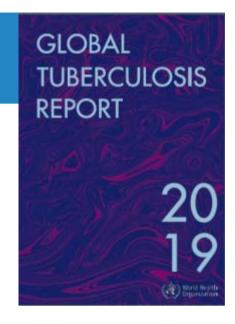
Résistance à Rifampicine & Isoniazide plus une Fluoroquinolone et un injectable

Epidemiologie de la TB-MR

Nombre de cas estimés/an 484 000

Diagnostiqués 186'772 (13'068 XDR)

Mis sous traitement 156'071 (11'403 XDR)



Succés thérapeutique moyen:

MDR/RR-TB – 56%





Transmission /diffusion de la TB-MR

2 anciens dogmes concernant la transmission

 La résistance a un coût biologique



 Résistance essentiellement acquise Pendant des années la lutte pour le contrôle de la TB-MR s'est articulée autour:

- 1. L'amélioration de l'observance thérapeutique chez les patients porteurs de TB sensible avec des prises supervisée stratégie DOT
- 2. Tests de sensibilité ciblant essentiellement les cas de TB des patients en échec thérapeutique et/ou en rechute



Transmission /diffusion

2 anciens dogmes concernant la transmission

- Resistance & coût biologique
- Résistance essentiellement acquise



HHS Public Access

Author manuscript

Lancet Respir Med. Author manuscript; available in PMC 2016 December 01.

Published in final edited form as:

Lancet Respir Med. 2015 December; 3(12): 963-972. doi:10.1016/82213-2600(15)00458-0.

The burden of transmitted multi-drug resistance among epidemics of tuberculosis: A transmission model

Emily A. Kendall, MD¹, Mariam O. Fofana, BA², and David W. Dowdy, MD²

¹Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD 21205, USA

*Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD 21205. USA

JNI

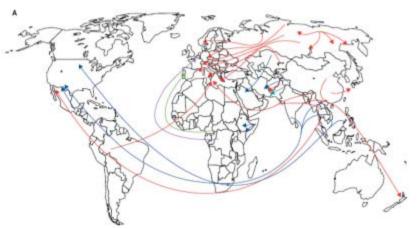


Published in final edited form as: Nat Genet, ; 44(1): 106–110. doi:10.1038/ng.1038.

Whole-genome sequencing of rifampicin-resistant *M.*tuberculosis strains identifies compensatory mutations in RNA polymerase

iñaki Comas^{1,8}, Sonia Borrell^{2,3}, Andreas Roetzer⁴, Graham Rose¹, Bijaya Malla^{2,3}, Midori Kato-Maeda⁵, James Galagan^{6,7}, Stefan Niemann⁴, and Sebastien Gagneux^{2,3,*}

Medical Research Council, National Institute for Medical Research, London, UK ²Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland ³University of Basel, Basel, Switzerland ⁴Research Centre Borstel, Molecular Mycobacteriology, Borstel, Germany ³University of California San Francisco, San Francisco, USA ⁸Broad Institute, Cambridge, USA ⁷Boston University, Boston, USA



Transmission inter et intra pays des souches de TB-MR selon le Genotypage de M tuberculosis

(en rouge M tuberculosis type Beijing)

Transmission /diffusion de la TB-MR

OPEN & ACCESS Freely available online



The Importance of Implementation Strategy in Scaling Up Xpert MTB/RIF for Diagnosis of Tuberculosis in the Indian Health-Care System: A Transmission Model

Henrik Salje¹, Jason R. Andrews²ⁿ, Sarang Deo², Srinath Satyanarayana^{4,5}, Amanda Y. Sun⁶, Madhukar Pai^{4,5,7}, David W. Dowdy^{1,8}

1 Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, United States of America, 2 Division of Infectious Diseases, Moscadusetts General Hospital, Bootson, Massachusetts, United States of America, 3 Inidian School of Business, Hydraidsach, India, 4 Department of Epidemiology and Biostatiotics, MicGill University, Montreal, Quebec, Canada, 6 Johns Hopkins

Policy & practice

Tuberculosis control in China: use of modelling to develop targets and policies

Hsien-Ho Lin, Lixia Wang, Hui Zhang, Yunzhou Ruan, Daniel P Chin: & Christopher Dyet

Abstract it is unclear if current programmes in China can achieve the post-2015 global targets for suberculosis – 50% reduction in incidence and a 75% reduction in mortality by 2025. Chinese policy-makers need to maintain the recent decline in the prevalence of tuberculosis, while revising control policies to cope with an epidemic of drug-resistant tuberculosis and the effects of ongoing health reform. Health reforms are expected to shift patients from tuberculosis dispensaries to designated hospitals. We developed a mathematical model of tuberculosis control in China to help set appropriate targets and prioritize interventions that might be implemented in the next 10 years.

Avec plus de 95% des cas de TB-MR qui sont d'acquisition primaire

Plusieurs études de modélisation menées dans les pays les plus endémiques soutiennent que:

diagnostiquer plus tôt est une des solutions pour diminuer la transmission



8

La réponse pour contrôler la TB-MR/XDR





- Suspecter la TB-MR/XDR chez tous les patients TB et diagnostiquer tôt
- Traiter plus efficacement la TB-MR/XDR



2 axes de recherche majeur



Diagnostiquer plus tôt – les besoins

Point de contact Niveau 0/1



Test de triage

Unité TB Niveau 1/2



Test de confirmation rapide de la TB et test de résistance intégré

Laboratoire de référence Niveau 3



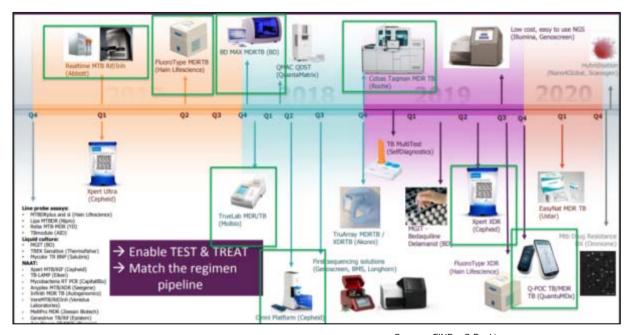
Capacité de déterminer le profil de résistance aux traitements de 1er et 2eme ligne

JN Francisco

21es JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

Diagnostiquer plus tôt - pipeline





Source-FIND-C-Denkinger

11



https://www.finddx.org/dx-pipeline-status/

21es JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

Diagnostiquer plus tot – niveau 0/1

Point de contact Niveau 0/1



Test de triage



TB LAM – test sur urine

Patients VIH < 100 CD4 count Se 56%, Sp 90% >200 CD4 count Se 15%, Sp 96%



Nouvelle generation SILVAMP TB LAM Meilleure Se – en court de validation

Résultats attendus T1 2021

Tests diagnostiques de la TB Pas de test de triage en développement investiguant aussi les résistances



Diagnostiquer plus tôt – Niveau 0/1

Point de contact Niveau 0/1



Test de triage

Aide à la lecture des radiographies (système CAD) – revue par l'OMS fin 2020

Champ d'application qui s'accélére avec COVID-19





Nombreux projets de recherche pour déterminer comment positionner CAD dans les algorithmes diagnostiques



Diagnostiquer plus tôt – niveau 1/2 tests intégrés

Deux tests moléculaires de la résistance à la Rifampicine utilisables dans des laboratoires périphériques



Xpert MTB/Rif



Truenat MTB-Rif

Unité TB Niveau 1/2



Test de confirmation rapide de la TB et test de

@ 2017 Chipinduro et al. ttp://dx.doi.org/10.5588/ljtld.16.0357

ublished ahead of print 15 December 201

Stool Xpert® MTB/RIF test for the diagnosis of child pulmonary tuberculosis at primary clinics in Zimbah

Nombreux projets de recherche pour élargir l'utilisation des ces tests sur des spécimens autres que les expectorations

Etudes de validation de tests ayant un spectre de test plus élargi (INH, FQ, Inj)

Résultats attendus fin 2020



21es JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020



Xpert XDR (Cepheid)

Diagnostiquer plus tot – niveau 3





Diagnostiquer plus tot – niveau 3



Plateforme internationale de données phénotypiques & génotypiques pour M tuberculosis



https://platform.re seqtb.org/



21es JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

Traitement de la TB-MR/XDR - barriéres

Pendant des années

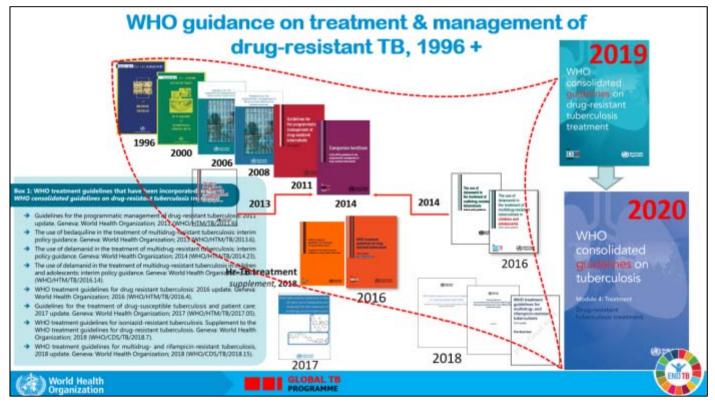
- Traitement trop long: 18 mois
- Traitement trop compliqué: > 5 molecules , PO et IM
- Toxicité: surdité, insuffisance rénale, psychose







Traiter efficacement - recommendations





Régime court – recommandations 2019 (TB-MR)

INT J TUBERC LUNG DIS e-publication ahead of print 17 November 2017 © 2018 The Union http://dx.doi.org/10.5588/ijtid.17.0498

Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries

A Trébucq,* V. Schwoebel,* Z. Kashongwe,† A. Bakayoko,† C. Kuaban,⁵ J. Noeske,¹ S. Hassane,* B. Souleymane,* A. Piubello,* F. Ciza,** V. Fikouma,^{††} M. Gasana,^{‡‡} M. Ouedraogo,⁵⁵ M. Gninafon,¹¹ A. Van Deun,** D. M. Cirillo,*** K. G. Koura,*^{†††‡‡‡} H. L. Rieder⁵⁵⁵

*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France; †Bukavu University, Bukavu, Democratic Republic of Congo; †Centre hospitalier universitarie (CHU) Treichville, Abidjan, Cöte d'Ivoire; †Bamenda University, Bamenda, †Independent Consultant, Yaoundé, Cameroon; "Action Damien, Niamey, Niger; **Action Damien, Bujumbura, Burundi; ††Bangui University, Bangui, Central African Republic; **National Tuberculosis Programme, Kigali, Rwanda; †*CHU Yo, Ouagadougou, Burkina-Faso; †*National Tuberculosis Programme, Cotonou, Benin; **Mycobacteriology Unit, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium; ***Emerging Bacterial Pathogens, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy; †**Unité mixte de Recherche 216, Institut de Recherche pour le Développement, Paris, ***Communauté d'Universités et Etablissements Sorbonne Paris Cité, Université Paris Descartes, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Paris, France; ***Epridemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich, Zurich, Switzerland

6 Am-Mfx- Pto-Cfz-Z- Hhigh dose-E/3-6 Mfx -Cfz-Z-E



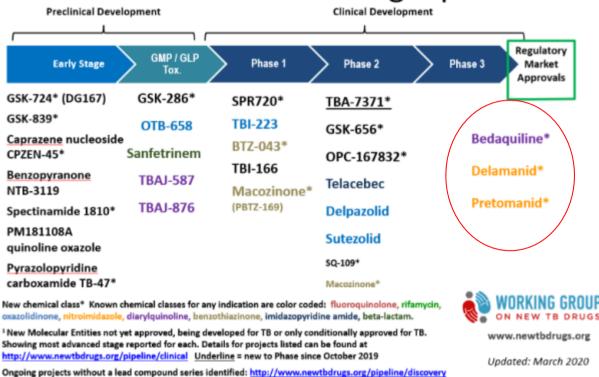




21^{es} JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

Molécules anti-TB en dévelopement

2020 Global New TB Drug Pipeline¹







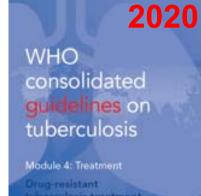




Régime court – recommandations 2020



Traitement COURT et entièrement ORAL



TB-MR

6 **Am-**Mfx- Pto-Cfz-Z- Hhigh dose-E/3-6 Mfx -Cfz-Z-E



6 Bdq-Lfx- Pto-Cfz-Z- Hhigh dose-E/3-6 Lfx -Cfz-Z-E

TB-XDR

Regime de traitement BPaL sous condition de recherche opérationnelle





Régime de traitement BPaL

Pretomanid and the BPaL Regimen – Additional Information

Full publication in the New England Journal of Medicine: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901814

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

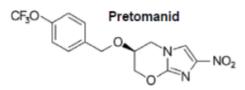
DEPARTMEND IN DR

MARCH 5, 2020

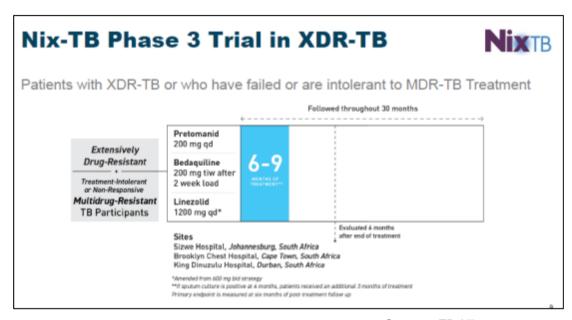
VOL. 982 NO. 10

Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

Francesca Corvacis, M.B., B.Ch., Andreas H. Diacon, M.D., Nosigho Ngubane, M.B., B.Ch., Parline Hosell, M.B., B.Ch., Daniel Everiti, M.D., Angela M. Croot, P.D., Carl M. Mendel, M.D., Erica Ejges, M.P.H., Jeans Moreira, B.S., Juliano Tirem, Prot. D. Finseley D. Meltugh, Ph.D., Generieve H. Wills, M.Sc., Anna Barence, Ph.D., Robert Hurtt, B.Sc., Christo Van Neiserk, M.D., Mengchan II, M.D., Morounfolis Clapboni, M.D., and Melvin Soppleman, M.D., Sette Nu-18 Trial Team







Source - TB Alliance



Regime de traitement BPaL

Caractéristiques des patients



Current TB diagnosis
XDR-TB
MDR-TB non-responsive
MDR-TB treatment intolerant
Duration since original TB diagnosis, months, median (
HIV Positive
Duration since HIV diagnosis, years, mean (range)
Chest cavity x-ray results compatible with TB
Unilateral
Bilateral
None

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:

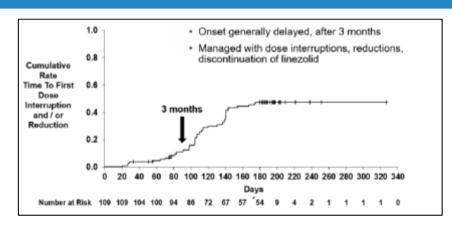
*See: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901814

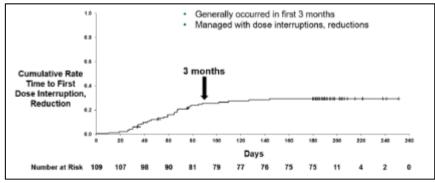


Regime de traitement BPaL

L'événement indésirable le plus courant est la neuropathie périphérique (88 patients – 81%)

La myélosuppression est le 2eme plus courant (52 patients -48%)







Source - TB Alliance

24

Regime de traitement BPaL

https://www.who.int/tdr/research/tb hiv/shorrt/en/

Recommandation d'utilisation de BPal chez les patients XDR dans le cadre d'une recherche opérationnelle

Par ailleurs, encouragement lancé aux PNTs pour documenter l'utilisation de traitements courts par de la RO

ShORRT: Une initiative collaborative pour proposer aux pays des outils favorisant la conduite de RO pour les traitements courts – 22 pays engagés







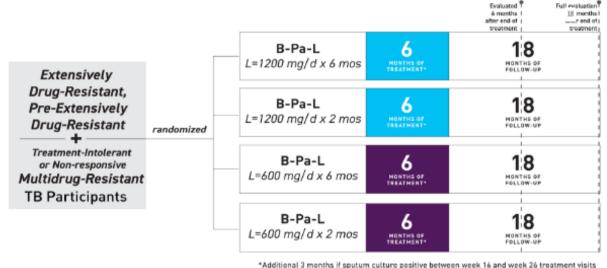








Regime de traitement BPaL - ZeNix



Pa pretomanid dose = 200 mg daily

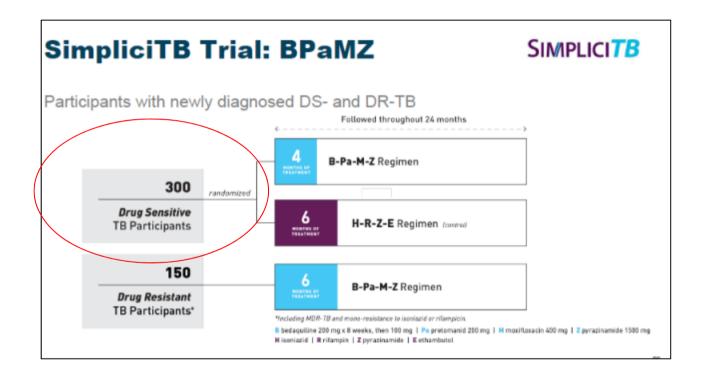


- 181 patient recrutés en Afrique du Sud, Russie, Georgie et Moldovie
- Resultats attendus pour T1 2021

8 bedaquiline dose = 200 mg x 8 weeks, then 100 mg x 18 weeks



Regime de traitement SimpliciTB





27

Conclusion

La transmission de la TB-MR/XDR est essentiellement primaire

2 axes de recherche:

- Test diagnostiques (TB-MR/XDR) pour diagnostiquer plus tôt
- Traitement de la TB-MR/XDR plus courts pour une meilleure efficacité
- De nombreux résultats attendus en 2021

La vision, un traitement entièrement nouveau pour lequel la classification sensible, MR et XDR sera obsolète.



Photo credit M Kitamura – WHO/TDR



Birmanie -photo credit Irwin Law - WHO/GTB

