

# Nouveaux antituberculeux

Pr Nicolas Veziris

CNR des Mycobactéries, Département de Bactériologie,  
APHP.Sorbonne Université, Hôpital Saint-Antoine  
CiMi, INSERM, 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 :** Veziris Nicolas

**Titre :** Nouveaux Antituberculeux

L'orateur ne souhaite pas répondre

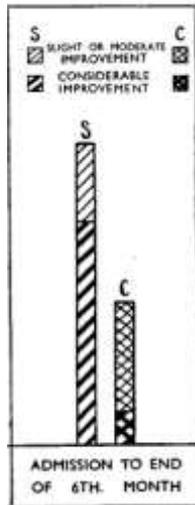
- Consultant ou membre d'un conseil scientifique : Becton Dickinson, INSMED  OUI  NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents : INSMED  OUI  NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations : Otsuka  OUI  NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique : Janssen  OUI  NON

# Nouveaux antituberculeux : ça a débuté comme ça

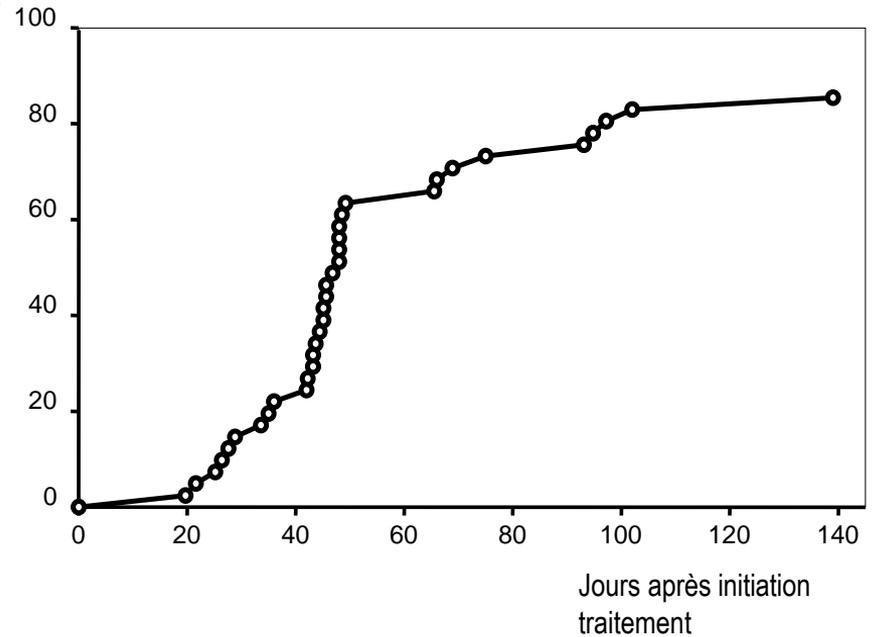
## BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 30 1948

### STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION



Pourcentage cumulatif de bacilles résistants



# Limites actuelles du traitement antituberculeux

- 500 000 cas de tuberculose à bacilles multirésistants  
(= résistants à l'isoniazide et la rifampicine)
- Traitement long (6 mois) et complexe (4 antibiotiques)
- Nécessité d'un traitement supervisé par un soignant  
(DOT: Directly Observed Therapy)



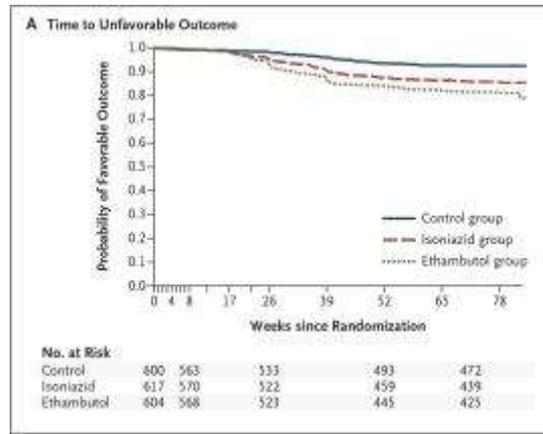
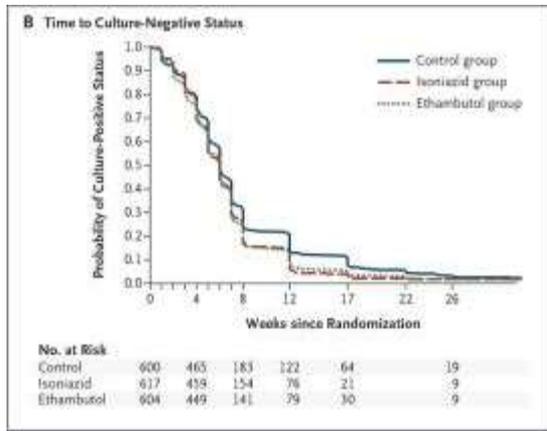
# 1. Tuberculose à bacilles sensibles



# Raccourcissement de la durée du traitement avec les fluoroquinolones

- Gillespie, NEJM 2014
- Merle, NEJM 2014
- Jindani, NEJM 2014

- Plus de 4000 patients
  - Traitement de 4 mois à base de moxifloxacine ou gatifloxacine en remplacement d'isoniazide ou éthambutol
- ⇒ moins efficace que traitement standard de 6 mois



Malgré une négativation plus rapide, pas de raccourcissement à 4 mois

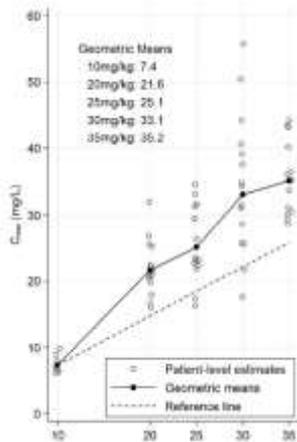
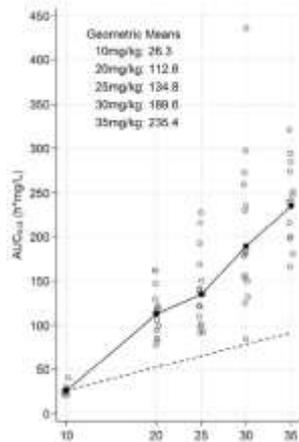
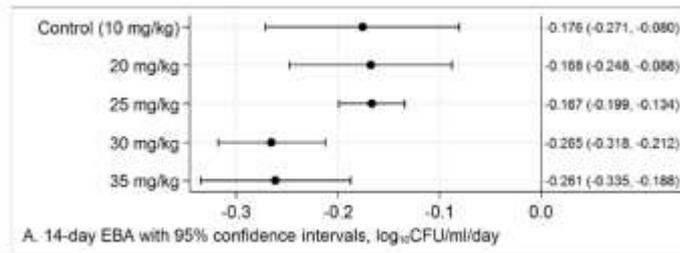
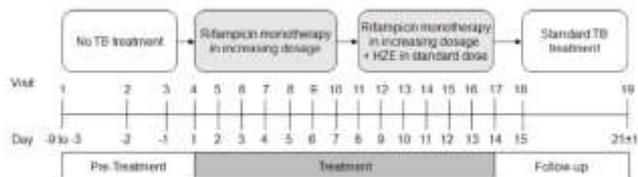
# Médecine personnalisée ?

- **Imperial, Nature Medicine 2018**

- Analyse des 3 essais de raccourcissement du traitement avec fluoroquinolones : 3 405 participants
- A risque d'évolution défavorable :
  - BAAR à 3+ vs <2+
  - VIH+
  - Adhérence au traitement <90%
- Traitements de 4 mois non inférieurs à ceux de 6 mois chez :
  - TB non cavitaire ou expectoration <2+
- Cavité + expectorations très positives = traitement >6 mois?

Adaptation  
durée de  
traitement à  
l'importance  
de l'atteinte

# Rifampicine forte posologie



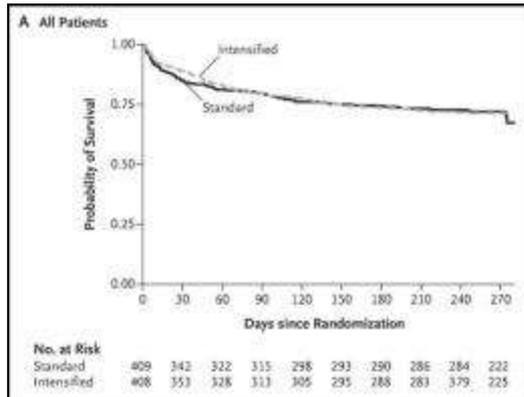
Augmentation activité bactéricide à partir de 30 mg/kg  
 Tolérance correcte sur 2 semaines  
 Confirmé à 12 semaines (Boeree, LID 2017)  
 Série rétrospective 2008-2018 traitée 20-30 mg/kg  
 pendant 6 à 12 mois de 83 cas avec bonne tolérance

Boeree, AJRCCM 2015



# Traitement méningite TB

- Ruslami, Lancet 2013
  - Méningite tuberculeuse : randomisation rifampicine 450 mg PO (=10 mg/kg) ou 600 mg IV (=13 mg/kg) et éthambutol ou moxifloxacine 400 mg ou 800 mg
- Heemskerk, N Engl J Med 2016
  - Rifampicine 15 mg/kg, lévofloxacine 20 mg/kg



	Oral rifampicin 450 mg	Intravenous rifampicin 600 mg	Total
Ethambutol 750 mg	7/12 (58%)	3/10 (30%)	10/22 (45%)
Moxifloxacin 400 mg	6/10 (60%)	2/9 (22%)	8/19 (42%)
Moxifloxacin 800 mg	7/9 (78%)	5/10 (50%)	12/19 (63%)
Total	20/31 (65%)	10/29 (34%)	30/60 (50%)

Data are n/N (%). All patients received standard dose isoniazid, pyrazinamide, and adjunctive corticosteroids.

Table 5: 6 month mortality by rifampicin regimen

Résultats décevants mais rifampicine pas assez surdosée???

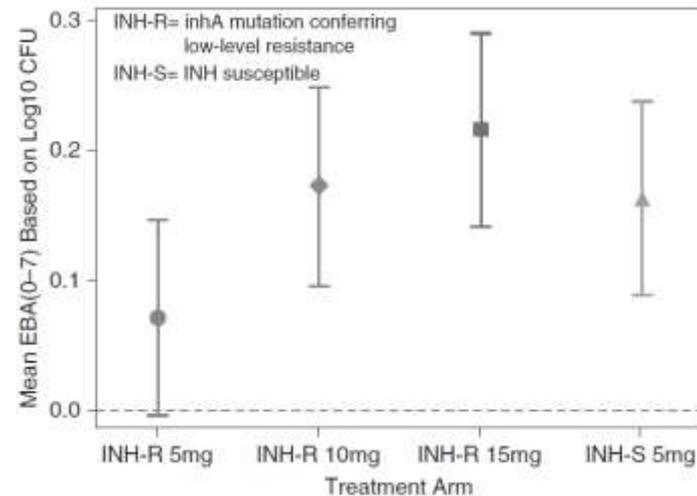
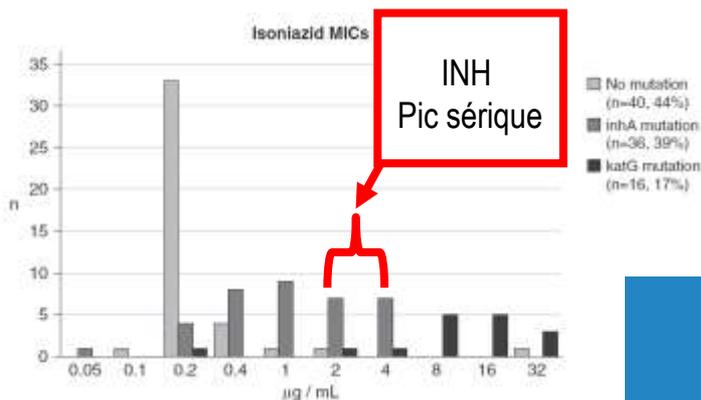
Dian AAC 2018 : pas de différence mais tendance à mieux avec 30 mg/kg  
Bénéfice démontré si souche R-isoniazide (Heemskerk , CID 2017)

# 2. Tuberculose à bacilles résistants



# Isoniazide, bas niveau de résistance : essai randomisé (1)

- Dooley, AJRCCM 2020
- Essai randomisé sur 7 jours
- Afrique du Sud, 59 patients
- Activité isoniazide contre souches mutées *inhA* (=bas niveau)



5 mg/kg inactif

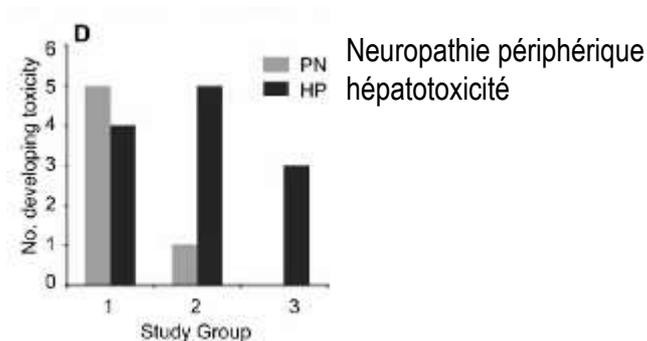
10-15 mg/kg contre souches mutées *inhA*  
= 5 mg/kg contre souche sensible

# Isoniazide, bas niveau de résistance : essai randomisé (2)

- Katiyar, IJTLD 2008
- Essai randomisé
- Inde, 123 patients
- Traitement MDR

Groupe (N)	Poso INH (mg/kg)	Temps médian de négativation culture (mois)
1 (42)	16-18	3.4
2 (40)	5	6.4
3 (41)	0	6.6

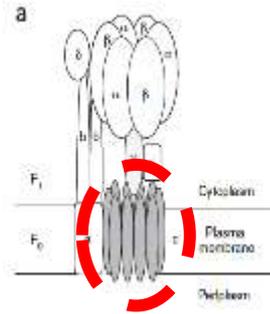
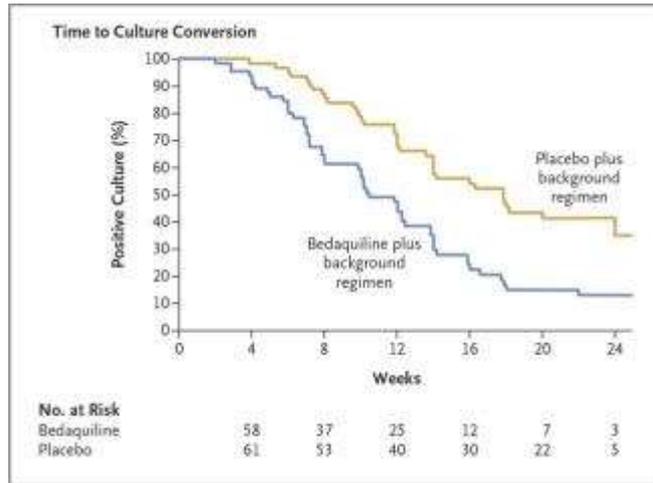
INH MIC, mg/l, n (%)	Groupe		
	1	2	3
≥ 0.1—<0.2	8 (19.1)	7 (17.5)	7 (17.1)
≥ 0.2—<5	25 (59.5)	24 (60.0)	26 (63.4)
≥ 5	9 (21.4)	9 (22.5)	8 (19.5)



16-18 mg/kg INH réduit de la délai de négativation des cultures chez MDR  
! Augmente fréquence neuropathie

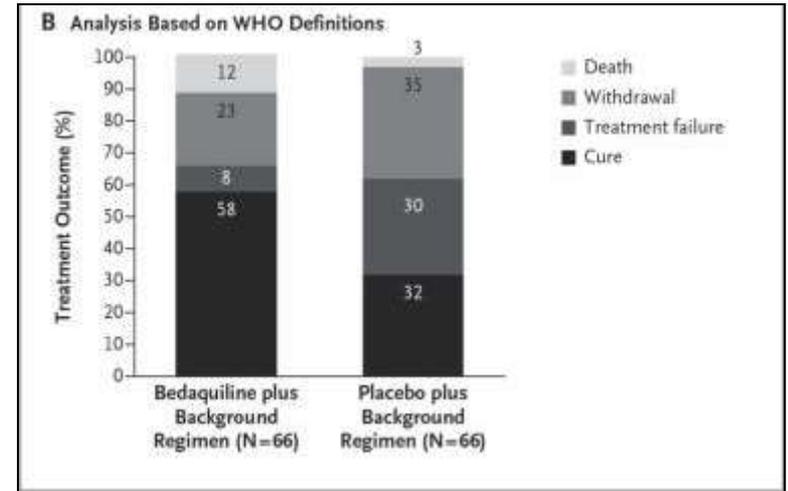
# Bédaquiline

Diacon AH N Engl J Med 2014



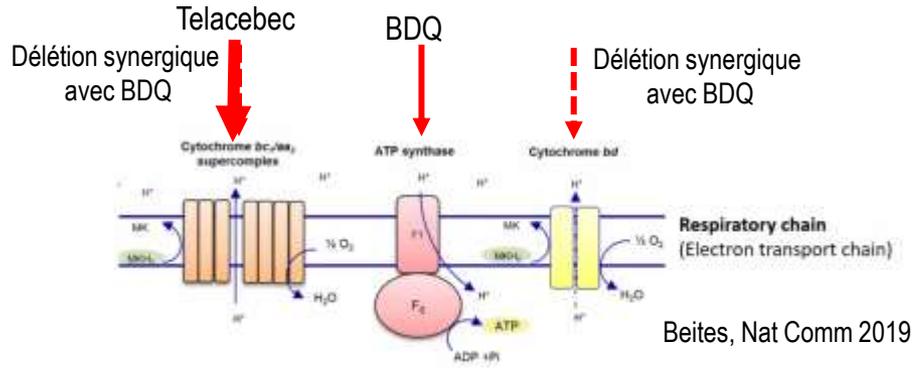
Inhibiteur ATP synthase  
CMI = 0,01 mg/L  
Pic sérique = 2 à 3 mg/L

Devenir à 2 ans

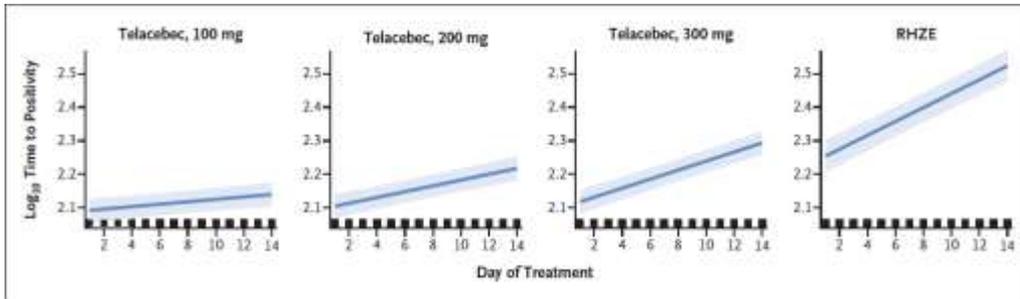


La Bédaquiline augmente la négativation des cultures à 2 ans quand elle est ajoutée à un traitement de TB MDR

# Telacebec (Q203)



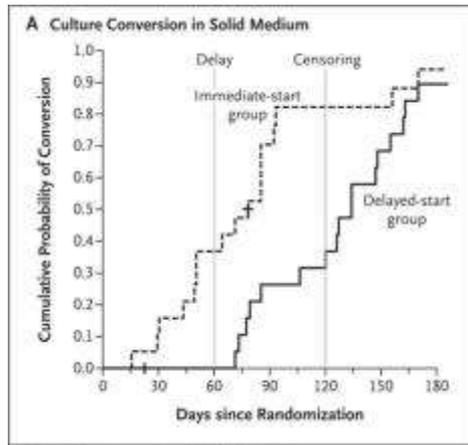
- De Jager NEJM 2020 : EBA
- 14 jours de telacebec (100 200 ou 300 mg/j) ou RHZE



Démonstration activité chez  
l'homme  
Intérêt du ciblage de la chaîne  
respiratoire

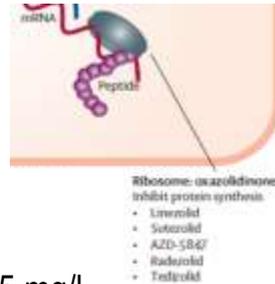
# Linézolide

Courbe de Kaplan–Meier de négativation des cultures après la randomisation



Lee M N Engl J Med 2012

Oxazolidinone

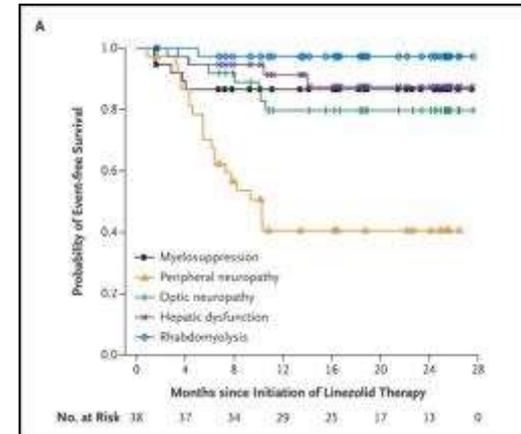


CMI 0,5 mg/l  
Pic sérique = 10 à 20 mg/L

Lee, 2012

- Essai randomisé
- 41 cas TB XDR en échec
- Ajout linezolide 600 mg/j immédiatement ou après 2 mois

Probabilité de survie sans toxicité



Linézolide augmente la négativation des cultures à 2 mois si il est ajouté à un traitement de fond de TB XDR  
Alerte sur la toxicité

# Tédizolide?

- **CMI = 0,25-0,5 mg/L = idem staphylocoque** (Ruiz, AAC 2019)
- **Actif en intra-macrophagique** (Molina-Torres, ACMA 2014)
- **Bactéricide** dans un modèle de simulation PK/PD (Srivastava, CID 2018)
- Bien toléré sur 20 mois dans un cas clinique (Yuste, AAC, 2019)
- Possiblement **moins de toxicité mitochondriale** (Flanagan, AAC 2015; Milosevic IJAA 2019 et AAC 2018)

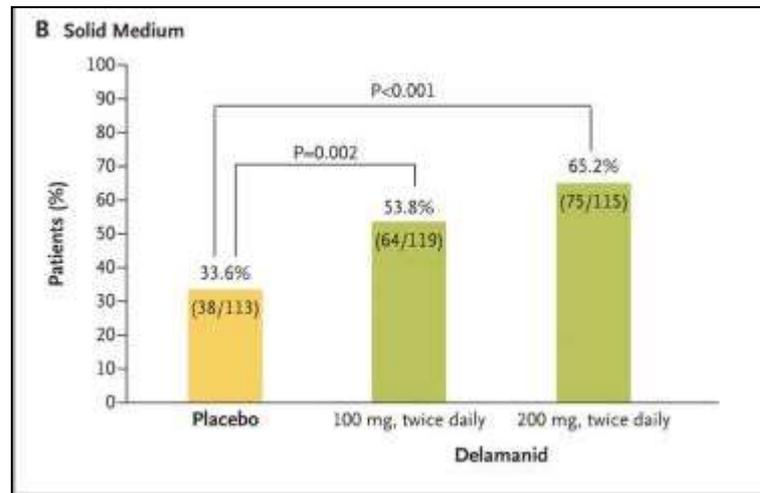
Alternative moins toxique au linézolide?  
PHRC déposé pour évaluer activité bactéricide précoce



# Délamanide

- Inhibition synthèse acides mycoliques
- Empoisonnement au NO
- CMI = 0,006 mg/L
- Pic sérique = 0,5 mg/L

Proportion de patients avec négativation des cultures à 2 mois



Gler N Engl J Med 2012

Le délamanide augmente la négativation des cultures à 2 mois quand il est ajouté à un traitement de fond de TB MDR

# Délamanide

von Groote-Bidlingmaier,  
Lancet Respir Med 2019

	Delamanid plus OBR	Placebo plus OBR	Risk ratio (95% CI)	p value
<b>Primary endpoint</b>				
Days to MGIT sputum culture conversion by 6 months (MITT-MGIT)	51 (29-98)	57 (43-85)	1.17 (0.91-1.51)	0.22
<b>Secondary and exploratory endpoints</b>				
2-month sputum culture conversion (MITT-MGIT)	132/226 (58.4%)	54/101 (53.5%)	1.096 (0.889-1.352)	0.38
6-month sputum culture conversion (MITT-MGIT)	198/226 (87.6%)	87/101 (86.1%)	1.017 (0.927-1.115)	0.71
Sustained sputum culture conversion at month 18 (MITT-MGIT)	180/226 (79.6%)	83/101 (82.2%)	0.969 (0.866-1.084)	0.59
Sustained sputum culture conversion at month 30 (MITT-MGIT)	173/226 (76.5%)	78/101 (77.2%)	0.991 (0.872-1.172)	0.90
Treatment success at month 30 (MITT-MGIT)*	173/226 (76.5%)	78/101 (77.2%)	0.991 (0.872-1.127)	0.90
30-month all-cause mortality (ITT)	18/341 (5.3%)	8/170 (4.7%)	1.122 (0.498-2.527)	0.78
30-month tuberculosis-related mortality (ITT)	9/341 (2.6%)	3/170 (1.8%)	1.496 (0.410-5.453)	0.54
Investigator-assessed favourable end-of-treatment (OBR) outcome (MITT-MGIT)	182/224 (81.3%)	85/101 (84.2%)	0.965 (0.869-1.073)	0.53
Development of resistance to delamanid (ITT)	3/341 (0.9%)	0/170	--	--

Data are median number of days (IQR) or n/N (%), unless otherwise indicated. OBR=optimised background regimen. MITT=modified intention-to-treat population. MGIT=BACTEC MGIT 960 system. ITT=intention-to-treat population. \*A full list of treatment outcomes is given in the appendix.

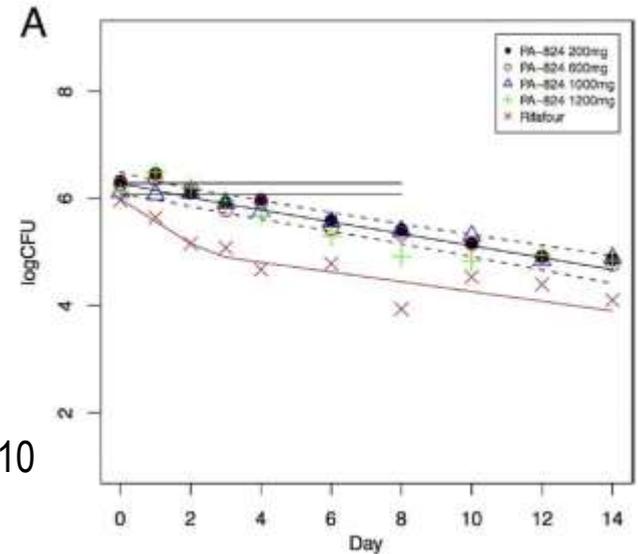
**Table 2: Primary, secondary, and exploratory endpoints**

Pas de différence avec placebo dans cet essai randomisé

# Prétomanide

- Inhibition synthèse acides mycoliques
- Empoisonnement au NO
- Concentration minimale inhibitrice (CMI) :
  - Prétomanide = 0,12 mg/l
  - pic à 1,2 mg/l après prise de 250 mg

Diacon, AAC 2010



Bactéricide chez l'homme

# Nix-TB

- Afrique du Sud
- Essai ouvert non comparatif
- TB XDR ou MDR en échec ou avec intolérance aux traitements
- 26 semaines de traitement (39 si C+ à 16 semaines)
  - Bédaquiline
  - Linézolide
  - Prétomanide
- 71 (65%) XDR
- 38 (35%) MDR

**Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.<sup>a</sup>**

Characteristic	Value (N=109)
Median age (range) — yr	35 (17–60)
Male sex — no. (%)	57 (52)
Race — no. (%) <sup>†</sup>	
Black	83 (76)
Mixed race	25 (23)
White	1 (1)
Median BMI (range) <sup>‡</sup>	19.7 (12.4–41.1)
HIV-positive — no. (%)	56 (51)
Median time since HIV diagnosis (range) — yr	4.0 (0.2–14.3)
Median CD4 cell count (range) — cells/mm <sup>3</sup> <sup>§</sup>	343 (55–1023)
Cavities present on chest radiograph — no. (%)	
No	17 (16)
Unilateral	51 (47)
Bilateral	41 (38)
Karnofsky score — no. (%) <sup>¶</sup>	
100	9 (8)
90	50 (46)
80	29 (27)
70	19 (17)
60	2 (2)
<60	0
Median no. of tuberculosis drugs taken in month before enrollment (range)	7 (3–13)
Median time since original tuberculosis diagnosis (range) — mo	12 (<1–141)

Conradie, NEJM 2020

# Nix-TB : résultats

Table 2. Primary Efficacy Analysis.\*

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‡

- **Mais...**
  - 81% neuropathies périphériques
  - 48% myélosuppressions
  - Seuls 34% patients ont complété les 26 semaines de traitement par linézolide
- **A venir Zenix** : linézolide limité à 9 semaines

Conradie, NEJM 2020

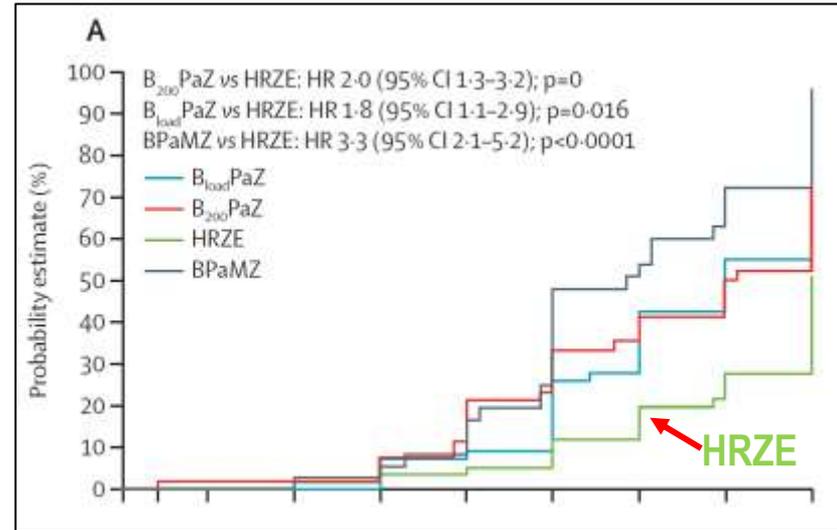
Bédaquiline+Linézolide+Prétonamide  
= 90% guérison TB XDR en 9 mois  
mais toxique++

# 3. Tuberculose à bacilles sensibles et résistants



# Un régime thérapeutique universel?

- Etude de phase 2b multicentrique, ouverte, partiellement randomisée
- Afrique du Sud, Tanzanie, Ouganda
- 56 jours de traitement
  - Traitement standard : HRZE
  - Prétomanide (200 mg/j), pyrazinamide (1500 mg/j) + bédaquiline
    - 400 mg/j sur 14 jours puis 200 mgx3/semaine (BloadPaZ)
    - 200 mg/j (B200PaZ).
  - TB MDR : B200PaZ + moxifloxacine 400 mg/j (BPaMZ)
  - Interruption traitement plus fréquente BloadPaZ 10% et B200PaZ 8% que HRZE 3%
  - Pas de différence mortalité ou effets secondaires graves



Combinaison prometteuse : traitement universel TB MDR et sensibles?

# Bédaquiline : déjà de la résistance

TABLE 1 Characteristics of the four bedaquiline-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains

	Previous treatments	<i>M. tuberculosis</i> strain				
		Lineage	BDQ MIC mg·L <sup>-1</sup>	<i>atpE</i>	<i>rv0678</i>	MIRU-VNTR
H37Rv			0.03	WT	WT	
Patient 1	None	Delhi/CAS	0.5	WT	del gg 18-19	242 235 442 244 425 173 344 742
Patient 2	INH, RFB, EMB, PZA, CAP, MXF, LNZ and TER	S	0.5	WT	WT <sup>#</sup>	233 353 212 434 215 133 336 A22
Patient 3	BDQ combined with PZA, ETH, CAP, CYC, PAS and AMC, but only PAS susceptible on DST	Beijing	0.25	WT	ins g140	244 233 352 644 425 153 353 823
Patient 4	INH, RIF, EMB, PZA, SM then KAN, MXF, ETH, CYC and PAS	Beijing	0.015	WT	WT	244 233 352 644 425 173 353 623
	BDQ combined with EMB, PZA, AMK, ETH, LNZ, PAS, CFZ, PAS and IMP/AMC, but only PAS and AMK susceptible on DST		0.25	WT	M139T <sup>  </sup>	244 233 352 644 425 173 353 623

Veziris, ERJ 2017

2% de souches-R parmi MDR en France en 2014-2015 :  
 1/2 = échecs de traitements mal conduits = résistance secondaire  
 1/2 = résistance primaire = sélection par autre molécule???

# Résistance aux nouvelles molécules?

- Pang, AAC 2017
- Chine, souches XDR

Antimicrobial agent	No. of strains with MIC (mg/liter) of:											Breakpoint MIC for resistance (mg/liter)	No. (%) of resistant strains
	≤0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32		
MFx	0	0	2	1	5	13	27	29	10	3	0	0.5	82 (91.1)
GAT	0	0	2	2	10	19	34	19	4	0	0	0.5	76 (84.4)
LZD	0	0	6	35	40	4	0	1	1	2	1	1.0	5 (5.6)
CLO	0	13	28	34	7	3	4	1	0	0	0	1.0	5 (5.6)
BDQ	81	2	3	1	3	0	0	0	0	0	0	0.25	3 (3.3)
DMD	86	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3	0.125	4 (4.4)

Résistance aux nouvelles molécules déjà décrite  
En France délamamide : 1 à 4% de résistance  
(données préliminaires J. Jaffré, Master 2)

# Nouveautés thérapeutiques tuberculose maladie : conclusion

- Révision des posologies des antituberculeux existants : rifampicine, isoniazide
  - ↑ activité sur bacilles sensibles
  - Récupération activité sur bacilles résistants
- Nouveaux antituberculeux avec simplification du traitement des TB MDR (disparition des injectables)
- Régime universel des TB sensibles et résistantes?
- Retenons les leçons du passé : pas de galvaudage des nouvelles molécules

