

Détection précoce de la résistance isoniazide/rifampicine pour l'allègement du traitement initial de la tuberculose : les résultats de l'étude randomisée FAST-TB



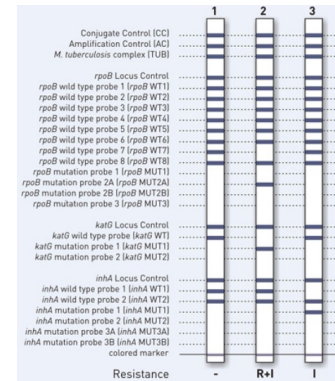
N. De Castro, F. Mechai, D. Bachelet, A. Canestri, V. Joly, M. Vandenhende,
M. Kerjouan, N. Veziris, JM. Molina, N. Grall, P. Tattevin

Déclaration d'intérêts de 2016 à 2021



- Intérêts financiers : non
- Liens durables ou permanents : non
- Interventions ponctuelles : non
- Intérêts indirects : Non

- **Quadrithérapie RHZE : ethambutol pour prévenir l'émergence de résistance à la rifampicine en cas de résistance à isoniazide, en attendant résultats de l'antibiogramme**
- **Outils moléculaires permettent diagnostic rapide de résistance, notamment isoniazide :**
 - Genotype® MTBDRplus v2.0® : Se 85% Sp 98,8% pour mono-résistance INH sur prélèvements respiratoires
 - Utilisé pour « antibiogramme moléculaire rapide » sur cultures positives à *M. tuberculosis*
- **Détection directe de la résistance à l'isoniazide sur prélèvements BAAR + permettrait de débuter un traitement sans ethambutol:**
 - Contexte français de prévalence résistance INH faible en France (5-7%)
 - Limiter toxicité ophtalmologique de l'ethambutol
 - Pas de suivi ophtalmologique (contrainte, coût)
 - Simplification du traitement : pas de traitement combiné avec ethambutol en France



Méthodes



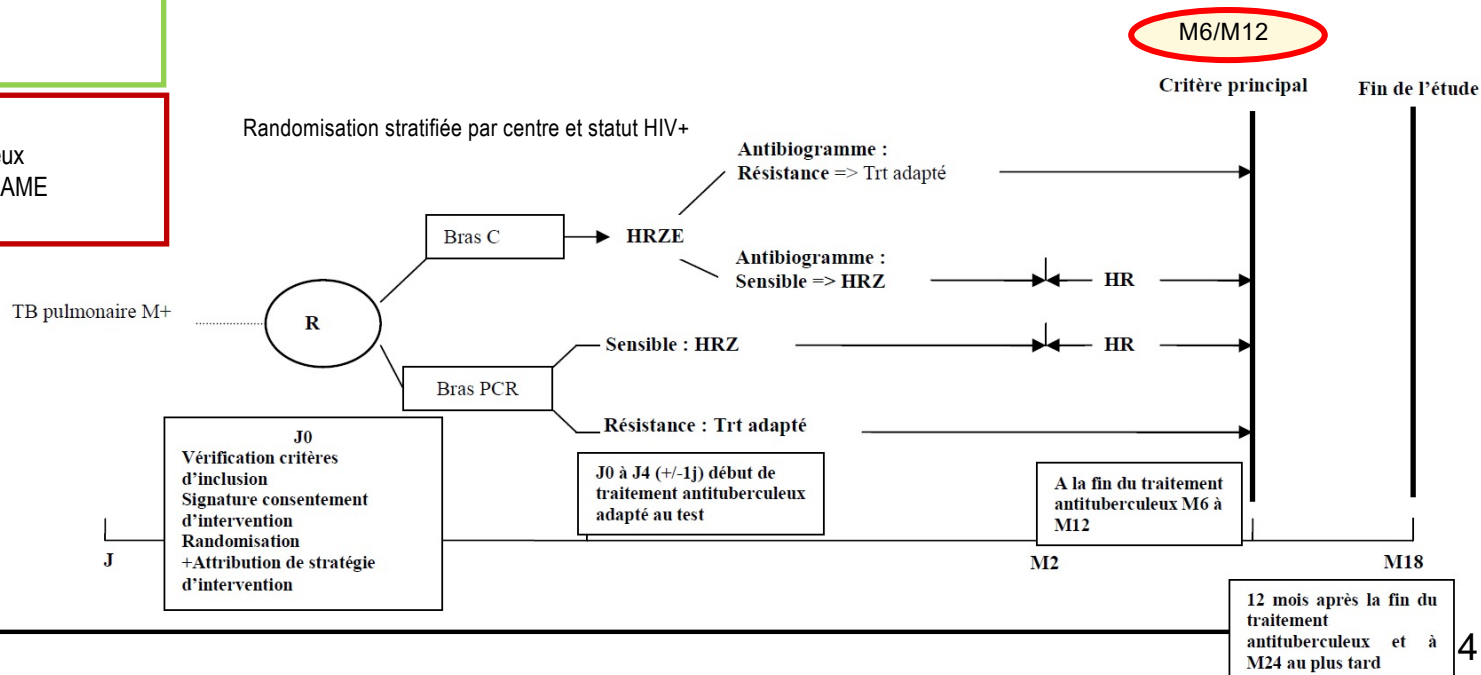
FAST TB : Essai de non-inferiorité, sans insu sur les traitements, multicentrique (32 centres)
198 patients par bras (puissance 80%, marge non.inf 10%, test unilatéral $\alpha=5\%$)

Critères d'inclusion

- adultes 18-85 ans
- TB pulmonaire BAAR+
- Tx antiTB \leq 3j

Critères d'exclusion

- ATCD de traitement antituberculeux
- Non affilié assurance maladie ou AME
- Grossesse/allaitement



Critère de jugement principal

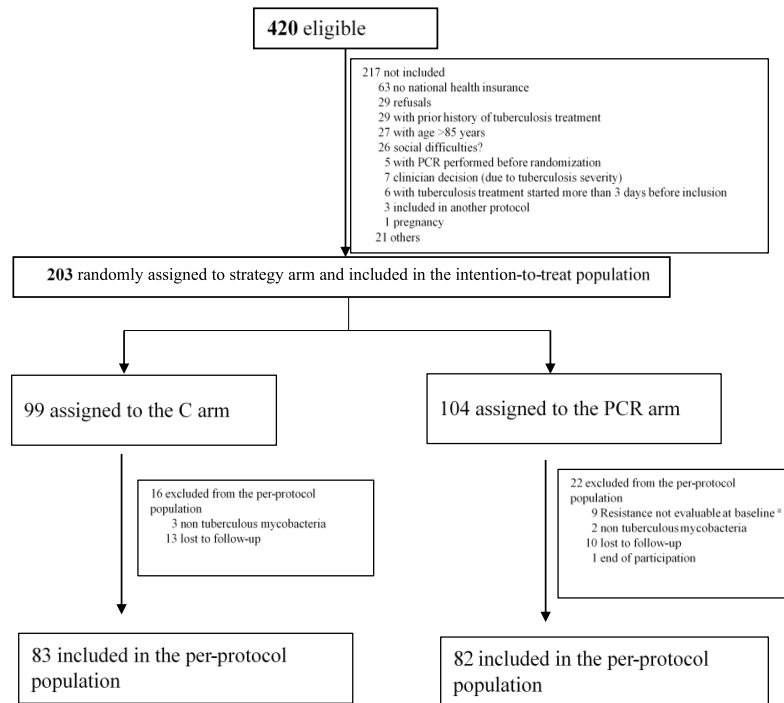


- **Critère de jugement principal : proportion de patients en succès à la fin du traitement antituberculeux**
 - patients avec guérison certaine (bactériologique)
 - +
 - patients avec guérison probable (clinique + traitement anti-TB complet)
- **Echec :**
 - Cultures positives après M5
 - interruption du traitement pour une durée ≥ 2 mois
 - décision du clinicien de modifier le traitement après M5 pour suspicion d'échec
 - Décès

Disposition des patients



- Prolongation de la durée de l'étude en raison de difficultés de recrutement (42 mois au lieu de 24)
- Décision du conseil scientifique et promoteur d'arrêter les inclusions à 50% de l'objectif (01/2018)



* Genotype MTBDR_{plus}® not performed (n=5) or not contributive (n=4)

Caracteristiques à l'inclusion (1)



	Bras C (n=99)	Bras PCR (n=104)
âge (années)	37.0 [28.0-47.0]	39.5 [28.5-53.0]
Femmes	25 (25.3%)	29 (27.9%)
Originaire d'Afrique sub-saharienne	53/76 (69,7%)	52/69 (66,3%)
Infection VIH	5 (5.1%)	6 (5.8%)
Hépatite B (Ag HbS+)	4 (4.3%)	7 (7.2%)
Hépatite C (Ac anti-VHC+)	2 (2.1%)	3 (2.9%)
Diabete	10 (10.1%)	12 (11.5%)
Tabagisme passé ou actif	53 (53.5%)	60 (57.7%)
BMI<18.5kg/m ²	34 (34.3%)	34 (32.6%)
Toux	90 (90.9%)	97 (93.2%)
Dyspnée	39 (39.4%)	49 (47.1%)
Fièvre>38°C	26 (26.2%)	32 (30.7%)

Caracteristiques à l'inclusion (2)



	Bras C (n=99)	Bras PCR (n=104)
Type de prélèvement BAAR+		
Expectoration	87 (87.9%)	92 (88.5%)
LBA/Aspiration bronchique	6 (6.1%)	7 (6.7%)
Tubages gastriques	6 (6.1%)	5 (4.8%)
Culture + à <i>M. Tuberculosis</i>	93 (93.9%)	95 (91.3%)
Antibiogramme réalisé	93 (93.9%)	95 (91.3%)
Résistance à l'isoniazide	5/93 (5.4%)	2/95 (2.1%)*
Résistance à la rifampicine	1/93 (1.0%)	0/95 (0.0%)
Présence de cavernes	55 (55.5%)	71 (68.3%)

*Bras PCR : détection de la résistance à l'inclusion : 3 résistances à INH

Guérison à la fin du traitement antituberculeux

Analyse en ITT : non-inferiorité démontrée



	Bras C % [CI95%]	Bras PCR % [CI95%]	Différence % [CI90%]	P-value
Population ITT	n=99	n=104		
Critère principal : succès de traitement	82.8 [75.4; 90.3]	83.7 [76.6; 90.3]	0.83 [-7.92; 9.57]	0.02
Guérison certaine (bactériologique)	37.4 [27.8; 46.9]	38.5 [29.1; 47.8]	1.09 [-10.09; 12.26]	0.051
Guérison probable (clinique+traitement complet)	45.5 [35.4; 55.8]	45.2 [35.4; 55.3]	-0.26 [-11.71; 11.18]	0.08
Présence de cavernes	n=55	n=71		
Succès de traitement	87.3 [75.5; 94.7]	87.3 [77.3; 94.0]	0.05 [-9.79; 9.89]	0.047

Issues de traitement (OMS*)



	Bras C n=99 n (%)	Bras PCR n=104 n (%)
Guéri	37 (37.4%)	40 (38.5%)
Traitement complété	45 (45.4%)	47 (45.2%)
Echec de traitement	0 (0%)	0 (0%)
Décès	3 (3.0%)	2 (1.9%)
Non évaluable	14 (14.2%)	15 (14.4%)
Traitement interrompu \geq 2 mois	0 (0%)	1 (1%)**

** MNT

*Définitions OMS 2020:

➤ **Non évaluable** : pas de donnée sur issue de traitement (dont perdus de vue ou transferts)

Effets secondaires : EIG



Nombre de patients (n)	Bras C (n=99)	Bras PCR (n=104)
TOTAL	38	31
Hémoptysie	6	3
Thrombose veineuse profonde	3	0
Infections	5	2
Hépatite	3	5
Neuropathie périphérique	1	1
Atteinte ophtalmologique	3	1
Névrite optique	2	0
Sclérite	1	0
Dyschromatopsie*	0	1
Grossesse	0	1

*Déteçtée à l'inclusion

Conclusion



- **Test moléculaire de résistance sur examen direct positif : faisable en routine pour adaptation précoce du traitement**
- **Peu de toxicités liées au traitement mais 3 toxicités ophtalmologiques sous ethambutol**
- **Niveau de résistance à l'isoniazide faible dans l'étude (3.9%), tous les cas ont été détectés dans le bras PCR, pas de faux négatifs**
- **Dans un contexte de faible niveau de résistance à l'isoniazide la détection rapide de la résistance à l'isoniazide permet de débiter un traitement sans ethambutol**

Remerciements



Aux patientes et patients pour leur participation à cet essai

A l'ensemble des centres participants pour leur implication

Aux membres du comité scientifique

FAST-TB Study Group

URC Paris Nord

Promoteur : DRC AP-HP

Financement Ministère des Solidarités et de la Santé



22^{es} JNI, Montpellier du 30/08 au 1^{er}/09/2021



Guérison à la fin du traitement antituberculeux

Analyse PP : non-inferiorité démontrée



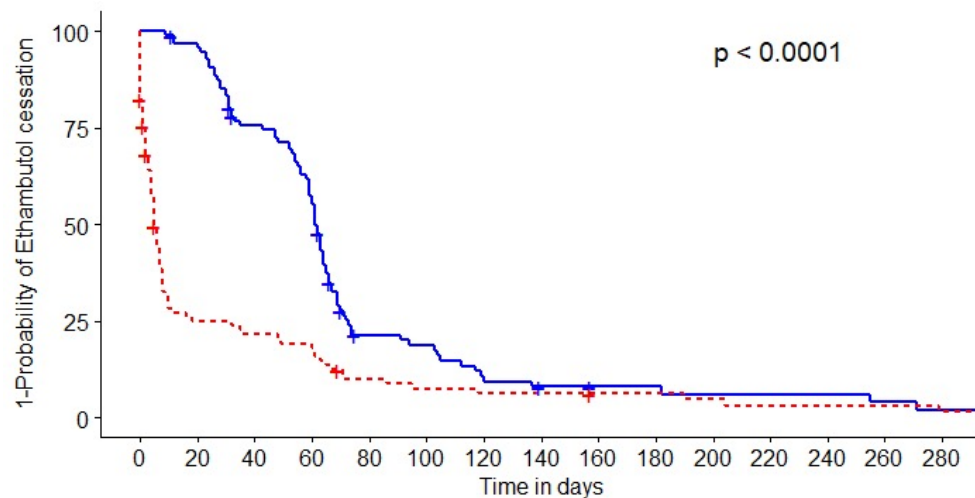
	Bras C % [CI95%]	Bras PCR % [CI95%]	Différence % [CI90%]	P-value
Population per-protocole	n=83	n=82		
Critère principal : succès de traitement	97.6 [91.6; 99.7]	97.6 [91.5; 99.7]	0.03 [-6.13; 6.07]	0.004
Guérison certaine (bactériologique)	44.6 [33.7; 55.9]	46.3 [35.3; 57.7]	1.76 [-10.93; 14.45]	0.06
Guérison probable (clinique+traitement complet)	53.0 [41.7; 64.1]	51.2 [39.9; 62.4]	-1.79 [-14.52; 10.94]	0.14
Présence de cavernes	n=48	n=57		
Succès de traitement	97.9 [88.9; 99.9]	100 [93.7; 100]	2.08 [-5.07; 9.23]	0.003

Durée du traitement par ethambutol

Médiane durée de traitement par ethambutol

Bras C : 61 jours (IQR 33-70)

Bras PCR : 5 jours (IQR 1-10)



Number at risk

Arm	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260	280
C	96	92	70	53	16	14	8	5	4	4	3	3	3	2	1
PCR	102	22	19	17	8	6	5	5	4	4	3	2	2	2	1

Résistances à l'isoniazide et rifampicine



- **Bras PCR : détection de la résistance à l'inclusion**
 - 3 résistances à INH
- **Résistance phénotypique:**
 - Bras PCR : 2 résistances à INH
 - Bras C : 4 résistances à INH, 1 résistance à RIF
- **Echec de stratégie parmi les résistants à INH:**
 - 1 échec dans chaque bras (non évaluables)