



Tuberculose: à quand la révolution thérapeutique?

Maryline BONNET

TransVIHMI, Université de Montpellier, IRD, Inserm

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

Intervenant : Bonnet Maryline

Titre : Tuberculose: a quand la révolution thérapeutique?

L'orateur ne souhaite 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

OUI NON

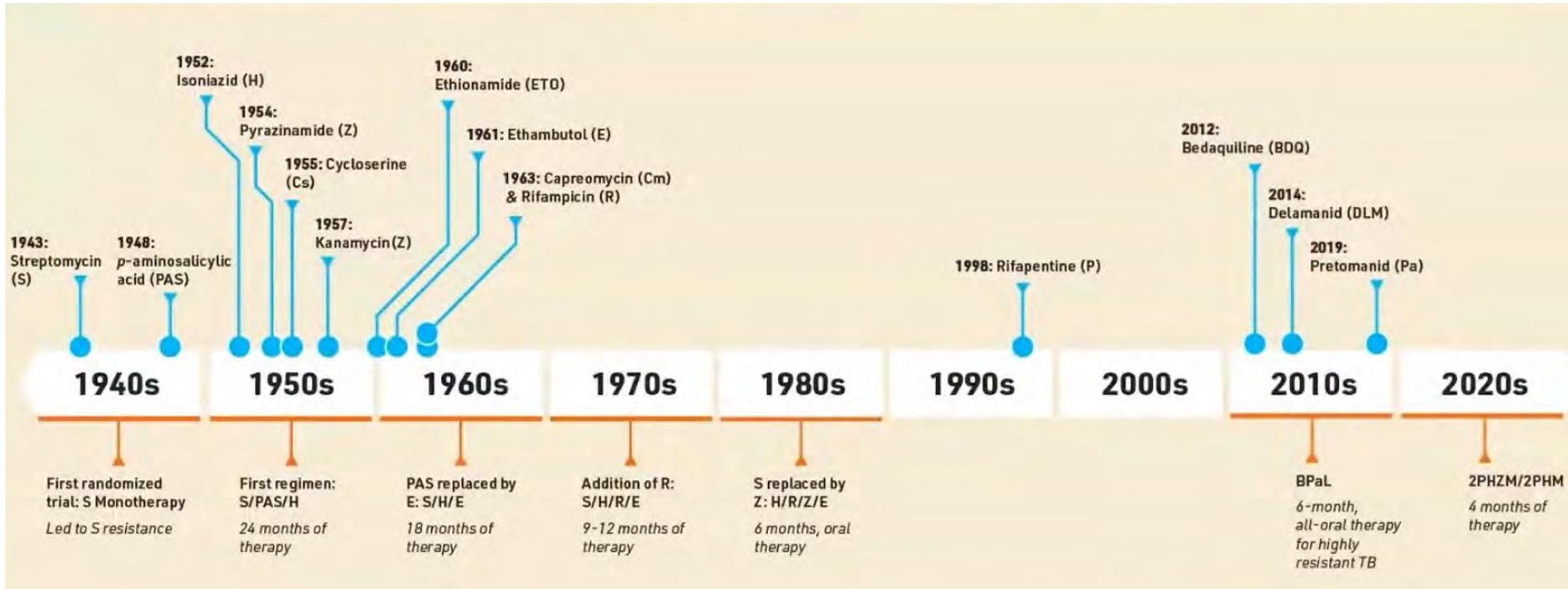
Révolution thérapeutique

- Rapport OMS 2020 (données année 2019)
 - 10,0 millions de cas (8,9–11,0 millions)
 - Formes sensibles : traitement standard 2HRZ(E) 4HR
 - Taux de succès > 90% pour 1/3 des 48 pays à haute prévalence
 - Formes MDR and XDR: traitement 9-18 mois de traitement
 - Taux de succès 57%



Révolution = traitement court, efficace, bien toléré pour les formes de TB sensibles et résistantes

Evolution du traitement antituberculeux



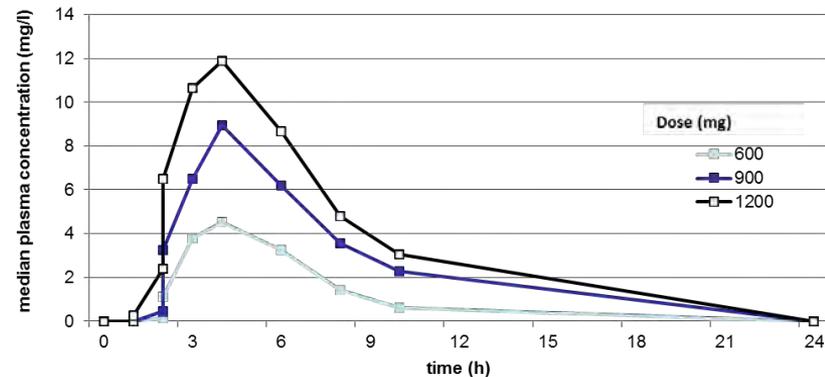
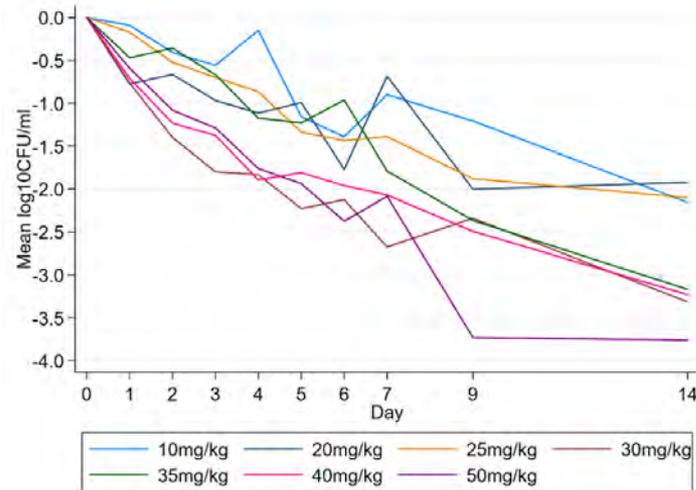
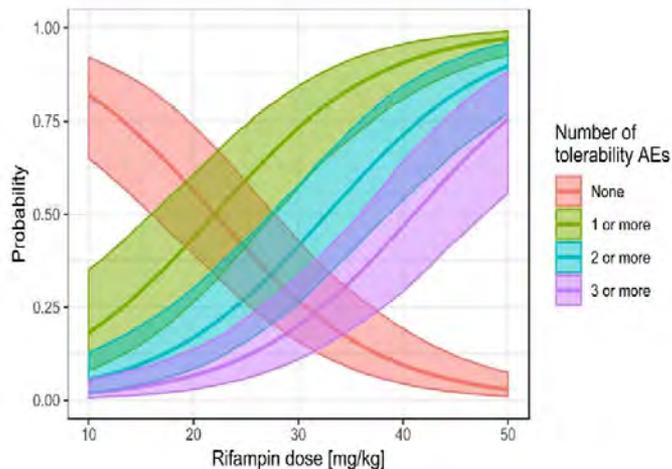
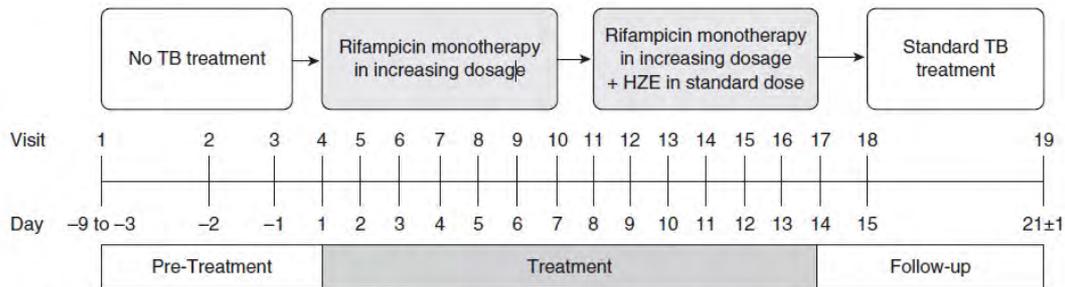
Source: TB alliance

Traitement court des formes sensibles

- 4 mois: substitution de l'isoniazide ou éthambutol par une fluroquinolone
- 4 essais randomisés de non-infériorité de phase 3
 - REMoxTB¹: 2HRZM 2MHR et 2MRZE 2RH
 - RIFAQUIN²: 2MRZE 2(MP)₂
 - OFLOTUB³: 2HRZG 2HR
 - Velayutham⁴: 3MHRZE, 2MHRZE 2MHR, 2MHRZE 2(MHR)₃ et 2MHRZE 2(MHRE)₃
- Non-infériorité non démontrée

M: moxifloxacin; P: rifapentine; G: gatifloxacin

Augmentation de la posologie de la rifampicine



Martin J. Boeree, et al. *Am J Respi Crit Care Med* 2015; 191: 1058-1065
 Lindsey HM te Brake et al. *Eur Respir J* 2021; in press

Essai RIFASHORT (MRC Wellcome trust)

- Essai de phase 3 ouvert de non-infériorité
 - 2EHR₁₂₀₀Z 2HR₁₂₀₀
 - 2EHR₁₈₀₀Z 2HR₁₈₀₀
 - 2HRZE 4RH
- Critère d'efficacité: échec fin de traitement et récurrence à 12 mois post-traitement
- Résultats: 1^{er} semestre 2022
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02581527>

Haute posologie de rifapentine

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

S.E. Dorman, P. Nahid, E.V. Kurbatova, P.P.J. Phillips, K. Bryant, K.E. Dooley, M. Engle, S.V. Goldberg, H.T.T. Phan, J. Hakim, J.L. Johnson, M. Lourens, N.A. Martinson, G. Muzanyi, K. Narunsky, S. Nerette, N.V. Nguyen, T.H. Pham, S. Pierre, A.E. Purfield, W. Samaneka, R.M. Savic, I. Sanne, N.A. Scott, J. Shenje, E. Sizemore, A. Vernon, Z. Waja, M. Weiner, S. Swindells, and R.E. Chaisson, for the AIDS Clinical Trials Group and the Tuberculosis Trials Consortium

N Engl J Med 2021;384:1705-18.

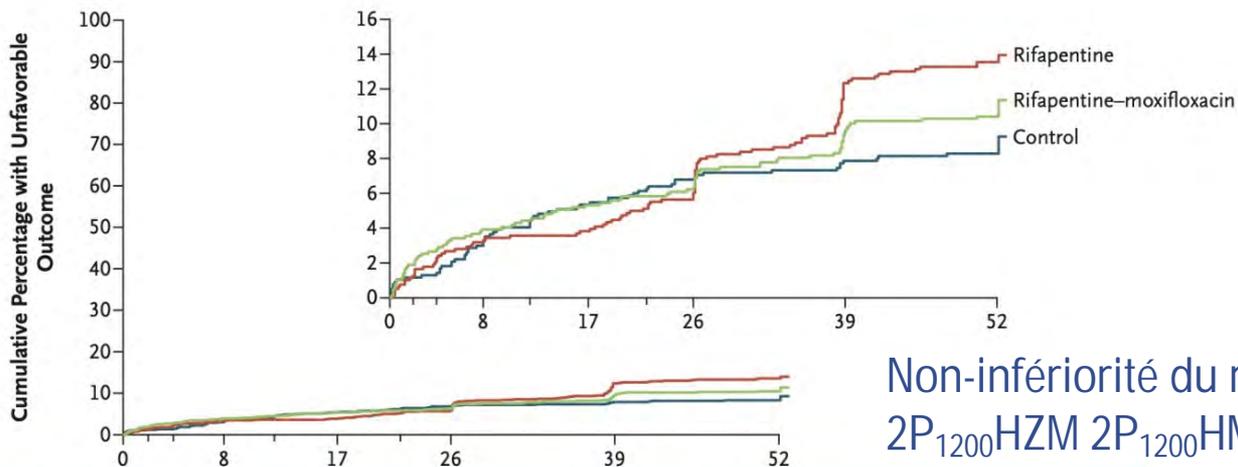
Tuberculosis Trials Consortium study 31/AIDS Clinical Trials Group A5349

- Essai Phase 3 randomisé ouvert de non-infériorité
 - 2P₁₂₀₀HZE 2P₁₂₀₀H
 - 2P₁₂₀₀HZM 2P₁₂₀₀HM
 - 2RHZE 4RH
- 2516 participants \geq 12 ans avec TB confirmées
 - Age médian: 31 ans, hommes: 71%
 - Cavitation \geq 4cm: 40%
 - Smear 2/3+: 56%
 - 2343 avec MTB sensible à HR et fluoroquinolones
 - VIH-positifs: 8%
 - 11% antécédent de traitement anti-TB



Résultats

Efficacité: pas de TB après 12 mois de suivi post-randomisation



Non-infériorité du régime
 $2P_{1200}H_{2M}$ $2P_{1200}H_{1M}$

Innocuité

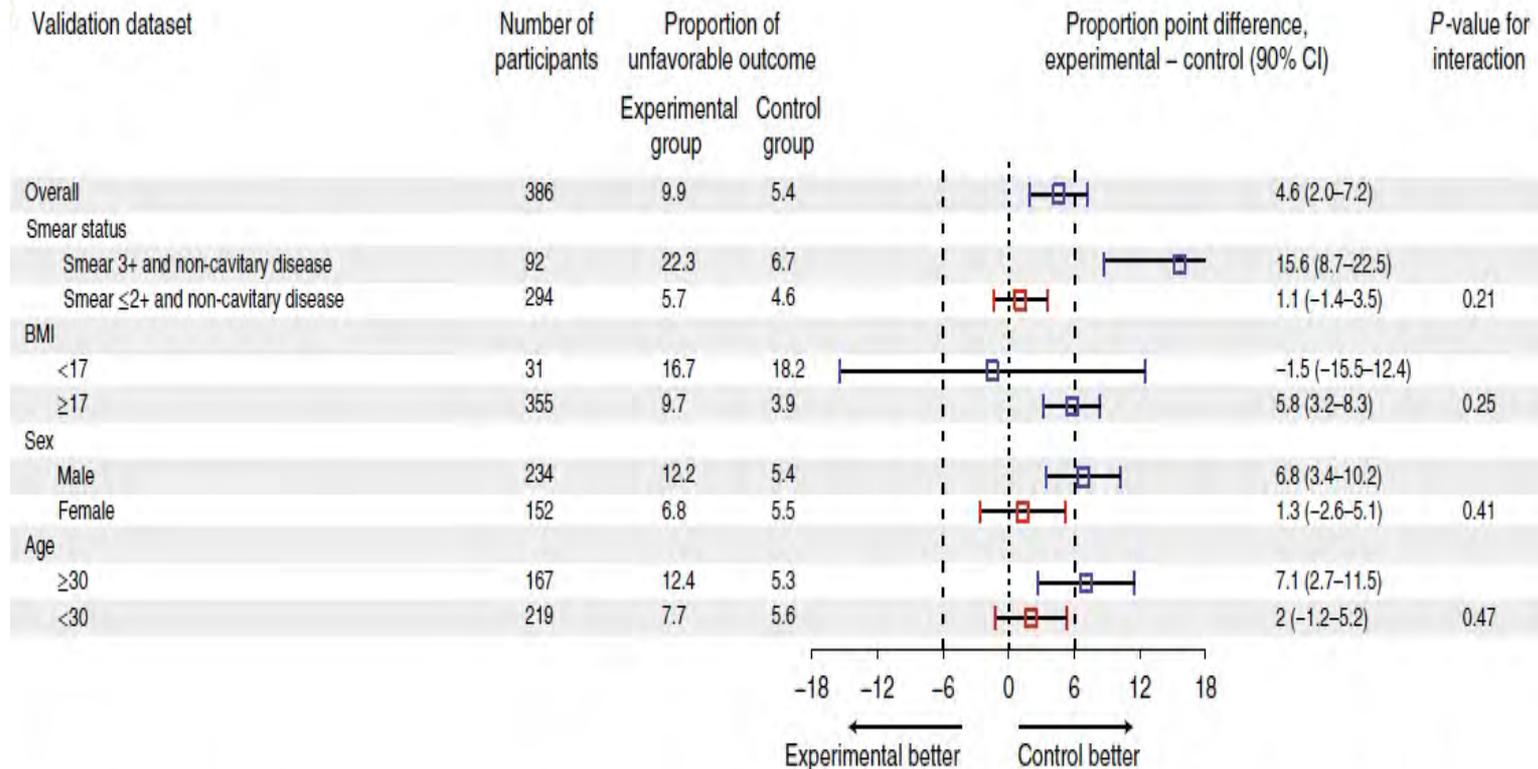
- Pas de différence sur les grades 3 et 4 d'augmentation des transaminases
- Légère augmentation des grade 3 et 4 d'augmentation de bilirubine totale: 3,3% vs 1%

$2P_{1200}H_{2M}$ $2P_{1200}H_{1M}$ recommandé par l'OMS comme alternative au traitement standard de 6 mois

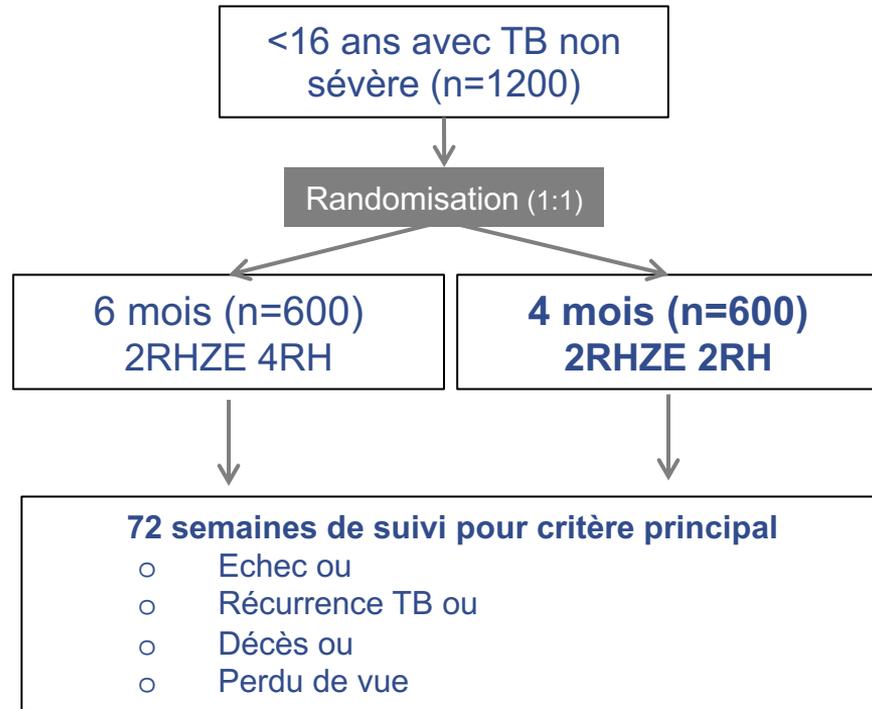
Approche standardisée vs approche personnalisée

- Traitement standard de 6 mois
 - Majorité des patients (formes peu sévères) n'ont pas besoin de 6 mois de traitement
 - 6 mois insuffisant pour certaines formes sévères ou compliquées
- Modèles mathématiques: meilleure efficacité a plus d'impact qu'un traitement court
 - Augmentation d'efficacité de 94% à 99% réduit la létalité de 6%
 - Réduction de 6 à 2 mois de la durée du traitement réduit la létalité de 3%
- Approche personnalisée "Stratified medicine approach"
Type et durée du traitement en fonction de marqueurs initiaux ou précoces de mauvaise réponse

Analyse poolée (essais REMox TB, OFLOTUB, RIFAQUIN) d'efficacité stratifiée sur des critères de mauvaise réponse



Essai ouvert randomisé de non-infériorité de phase III

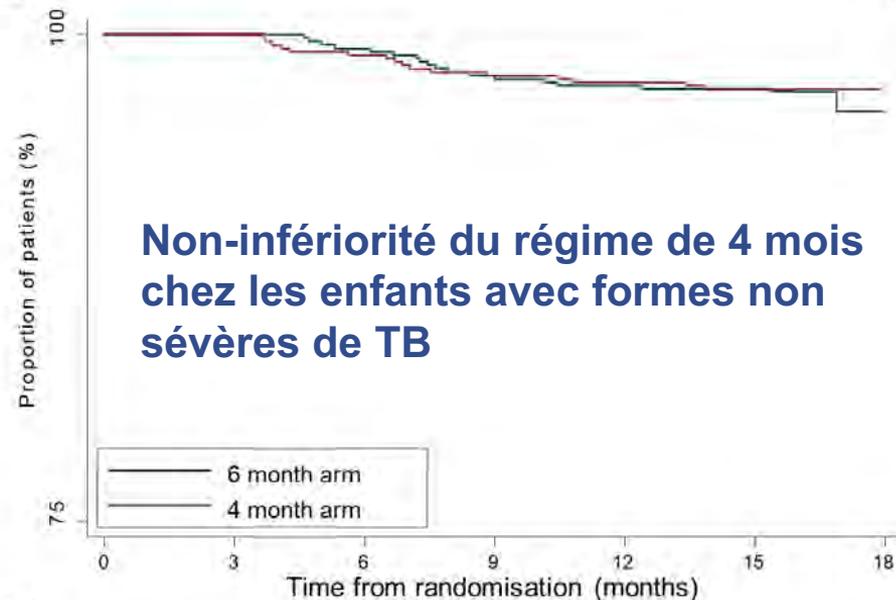


- TB non sévère
 - TB pulmonaire
 - ≤ 1 lobe sans cavité
 - Sans obstruction bronchique
 - Sans épanchement pleural compliqué
 - Sans miliaire
 - Adénopathies périphériques
 - Examen microscopique négatif

Essai SHINE: résultats



	4 mois N=602	6 mois N=602
Age (ans), médiane	3.4	3.5
VIH positif, n (%)	65 (11)	62 (10)
Présentation clinique, n(%)		
Pulmonaire	398 (66)	406 (67)
Pulmonaire et adénopathies	182 (30)	171 (28)
Adénopathies	19 (3)	21 (3)
Autre	3 (1)	4 (1)
TB confirmée, n(%)	85 (14)	80 (13)



Pas de différence en terme d'innocuité

Number at risk	0	3	6	9	12	15	18
6 month arm	573	573	569	561	558	557	26
4 month arm	572	572	566	560	558	556	30

2HRZ(E)/2HR recommandé par l'OMS pour les formes peu sévères chez les patients < 16 ans de préférence par rapport au régime de 6 mois. *WHO rapid communication. August 2021*

Essai TRUNCATE TB

- Essai randomisé ouvert “multi-arm, multi-stage (MAMS)” de non-infériorité évaluant la stratégie thérapeutique TRUNCATE-TB vs le régime standard de 6 mois
- TRUNCATE-TB: 2 mois de traitement expérimental + suivi après la fin du traitement et traitement des récurrences avec le régime standard de 6 mois
 - HZE + R_{35mg/Kg} + Linézolide₆₀₀
 - HZE + R_{35mg/Kg} + Clofazimine₂₀₀
 - HZE + Rifapentine₁₂₀₀ + Linézolide₆₀₀ + Levofloxacine₁₀₀
 - HZE + Linézolide₆₀₀ + bedaquiline_{400mg/J} puis 200mg 3 x /semaine
- Critère principal d'efficacité: statut clinique à 24 mois

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474198>

Traitement des formes sévères

TB méningée



- 100000cas /an, létalité de 30-70%
- Régime actuel: 2HRZE 7HR + corticoïdes
- Essai ANRS 12398 IntenseTBM
 - Optimisation de la phase intensive
 - 35mg/Kg rifampicine
 - Linézolide 1200mg
 - Aspirine 200mg/J pdt 8 1^e semaines
- Essai ouvert factoriel de non-infériorité
 - Afrique du Sud, Cote d'Ivoire, Madagascar, Ouganda
 - Critère principal: mortalité à 9 mois

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04145258>

TB pulmonaire patients VIH+ hospitalisés < 100CD4/mm³

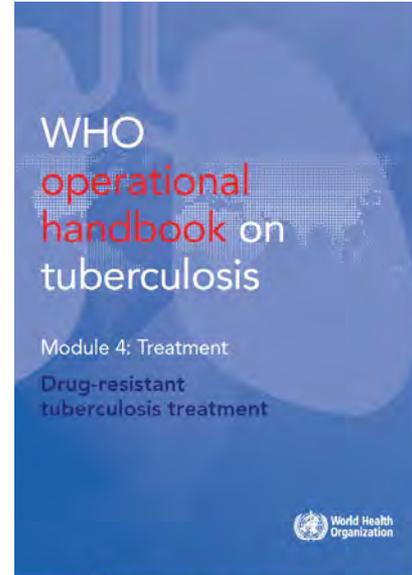


- 25-30% létalité
- Essai ANRS 12424 DATURA
 - Optimisation de la phase intensive
 - 30mg/Kg rifampicine
 - 10mg/Kg d'isoniazide
 - Corticoïdes pdt 8 1^e semaines
- Essai ouvert de non-infériorité
 - Cambodge, Cameroun, Guinée, Ouganda, Viet Nam, Zambie
 - Critère principal: mortalité à 12 mois

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04738812>

Traitements courts de la TB-MDR

- Traitement oral 9-12 mois avec bedaquiline : patients non exposés (≤ 1 mois) au traitement de 2nd ligne sans résistance aux fluoroquinolones
4–6 Bedaquiline – Levofloxacin – Clofazimine – Z – E – H (haute dose) - Etionamide / 5 Levofloxacin – Clofazimine – Z – E



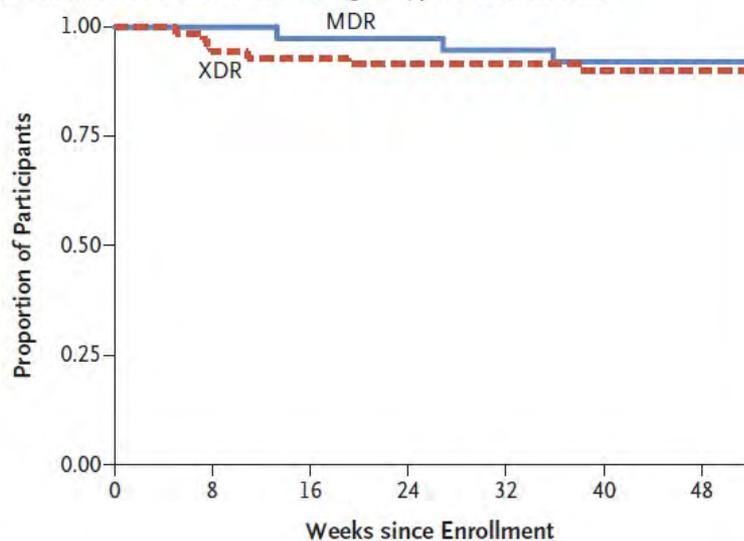
Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

Francesca Conradie, M.B., B.Ch., Andreas H. Diacon, M.D., Nosipho Ngubane, M.B., B.Ch., Pauline Howell, M.B., B.Ch., Daniel Everitt, M.D., Angela M. Crook, Ph.D., Carl M. Mendel, M.D., Erica Egizi, M.P.H., Joanna Moreira, B.Sc., Juliano Timm, Ph.D., Timothy D. McHugh, Ph.D., Genevieve H. Wills, M.Sc., Anna Bateson, Ph.D., Robert Hunt, B.Sc., Christo Van Niekerk, M.D., Mengchun Li, M.D., Morounfolu Olugbosi, M.D., and Melvin Spiegelman, M.D., for the Nix-TB Trial Team*

- Essai ouvert avec un seul bras en Afrique du Sud
- Traitement oral (régime BPaL) pour TB-XDR ou MDR difficiles à traiter
 - B: Bédaquiline 400 mg/j 2 semaines puis 200 mg 3x/semaine pendant 24 semaines
 - Pa: Prétomanide 200 mg/j pendant 26 semaines
 - Linézolide 1200 mg/j pendant 26 semaines
- Durée de 6 à 9 mois selon la conversion des frottis d'expectorations au 4^e mois
- 109 patients
 - 51% VIH+
 - 92% antécédents de traitement
 - 65% XDR, 17% MDR ne répondant pas au traitement, 17% MDR avec traitement arrêté pour toxicité
 - 107 patients ont reçu une durée de 6 mois

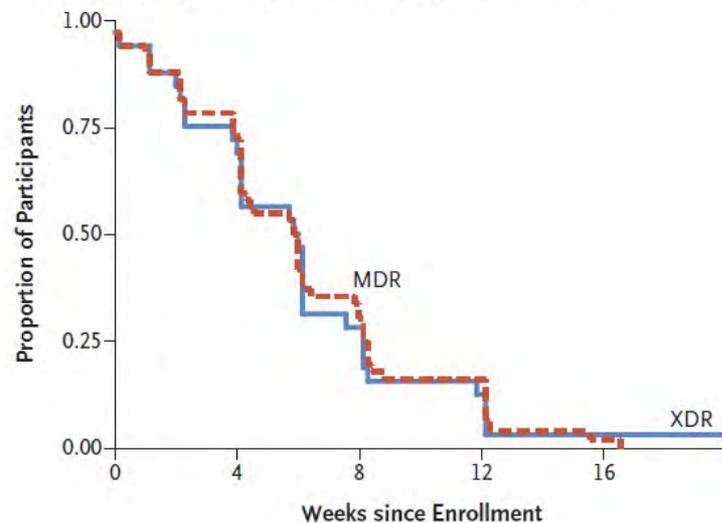
Nix-TB: résultats

B Time to Unfavorable Outcome According to Type of Tuberculosis



No. at Risk	0	8	16	24	32	40	48
MDR	38	38	37	37	36	35	35
XDR	71	67	66	65	65	64	64

B Time to Culture-Negative Status According to Type of Tuberculosis



No. at Risk	0	4	8	12	16
MDR	31	23	9	4	1
XDR	62	47	19	8	1

Nix-TB: innocuité

- Evènement indésirables
 - 62 (57%) de grade 3 ou 4
 - 6 (6%) décès
- Neuropathie périphérique parmi 84 patients sans neuropathie périphérique à l'inclusion
 - Aucune: 27 (32%)
 - Légère à modéré: 34 (41%)
 - Sévère: 23 (27%)
- Myélosuppression : 52 (48%) +++anémie

BPaL recommandé par l'OMS en condition de recherche opérationnelle chez les patients MDR-TB avec résistance aux fluoroquinolones et exposition < 2 semaines à la bédaquiline et au linézolide.

WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment; 2020



Essai ZeNix (TB alliance)

- 6 B-Pa-L: Optimisation de la dose de linézolide
- 181 patients TB-XDR ou MDR difficiles à traiter

6 B-Pa-L (posologie linézolide)	Efficacité: 12 mois post-traitement	Neuropathie périphérique	Anémie
1200mg/J 6 mois	93%	38%	22%
1200mg/J 2 mois	89%	24%	17%
600mg/J 6 mois	91%	24%	2%
600mg/J 2 mois	84%	13%	7%

Essais MDR en cours

- Essai TB Practecal (MSF): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589782>
 - Essai randomisé ouvert de non-infériorité de type MAMS chez adultes MDR vs régime optimisé
 - Stage 1: Décès, traitement interruption et conversion des cultures à 8 semaines
 - Stage 2: Composite (décès, échec, récurrence, perdu de vue) à 72 semaines
 - Régimes interventionnels vs traitement standard optimisé
 - 6 B-Pa-L₆₀₀₋₃₀₀-Moxifloxacine
 - ~~6 B-Pa-L₆₀₀₋₃₀₀-Cfz~~
 - ~~6 B-Pa-L₆₀₀₋₃₀₀~~
 - 552 patients inclus: essai arrêté par le comité indépendant sur la base de données montrant une supériorité du régime interventionnel

Essais MDR en cours

- Essai endTB (MSF) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765>
Essai randomisé ouvert de non-infériorité adaptatif évaluant 5 régimes oraux de 9 mois chez adultes MDR sans résistance aux fluoroquinolones vs régime optimisé
 - Bedaquiline-Linezolid-Moxifloxacin-Z
 - Bedaquiline-Linezolid-Clfazimine-Levofloxacin-Z
 - Bedaquiline-Delamanide-Linezolid-Levofloxacin-Z
 - Delamanide-Clfazimine-Moxifloxacin-Z
 - Delamanide-Linezolid-Clfazimine-Levofloxacin-Z
- SimpliciTB (TB Alliance) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03338621>
Essai de phase II évaluant un traitement universel (Bedaquiline-Pretonamide-Moxifloxacin-Z)
 - TB sensible: 4 mois
 - TB résistante: 6 mois

Conclusion

- De réelles avancées mais pas encore la révolution
 - Réduction de la durée du régime standard pour les enfants avec formes non sévères
 - Régime de 4 mois avec haute posologie de rifapentine et moxifloxacine pour les formes sensibles
 - Régime de 6 mois BPaL pour les formes MDR et XDR
- Traitement révolutionnaire: 7-10 jours
 - Augmenter le pipeline des candidats: études précliniques et cliniques précoces
 - Nouvelles approches thérapeutiques incluant des approches ciblant l'hôte

Développement de nouveaux antituberculeux

2021 Global New TB Drug Pipeline¹

