



# **Suivi Thérapeutique Pharmacologique des antituberculeux: mythe ou réalité?**

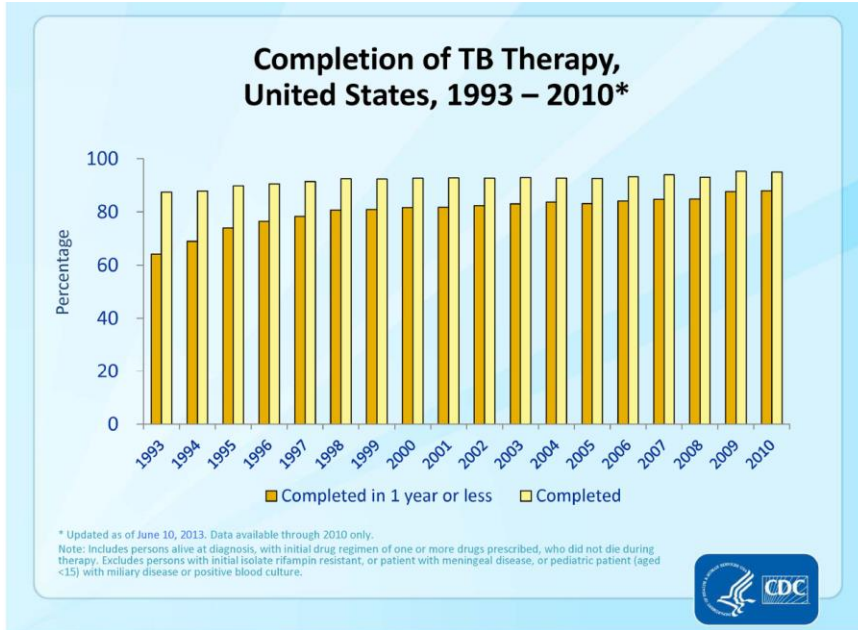
---

**Vincent Jullien**

**Université Sorbonne Paris Nord**

**Hôpital Jean Verdier**

# La problématique



**FIGURE 1** CDC slide showing that 88% of U.S. TB patients complete treatment at 12 months, not 6 months.

Efficacité du traitement dans les essais cliniques  $\approx 95\%$

Efficacité du traitement dans la vie réelle  $\approx 80\%$

Les échecs sont-ils expliqués en partie par les concentrations en ATTB?

# Les recommandations internationales

(Alffenaar et al, Int J Tuber Lung Dis 2022)

| Molécules    | C <sub>max</sub> /C <sub>2h</sub> | Critère PK/PD                                                                                            |
|--------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| isoniazide   | 3-6 mg/L                          | AUC/CMI > 567 (modèle <i>in vitro</i> )<br>300 mg → AUC = 15 → CMI < 0.026<br>CMI observées: 0.016-0.125 |
| Rifampicine  | 8-24 mg/L                         | AUC/CMI > 221 (modèle murin)<br>10 mg/kg → AUC = 60 → CMI < 0.27<br>CMI observées: 0.016 – 0.5           |
| Pyrazinamide | 20-60 mg/L                        | AUC/CMI > 8.42 (PK/PD chez patients)<br>25 mg/kg → AUC = 300 → CMI < 35<br>CMI observées: < 12.5 – 100   |
| Ethambutol   | 2–6 mg/L                          | AUC/CMI > 119 (modèle <i>in vitro</i> )<br>Pour 1000 mg → AUC = 25 → CMI < 0.21<br>CMI observée: 0.5 - 4 |

# Proportion de sous-dosages à C2h dans la littérature

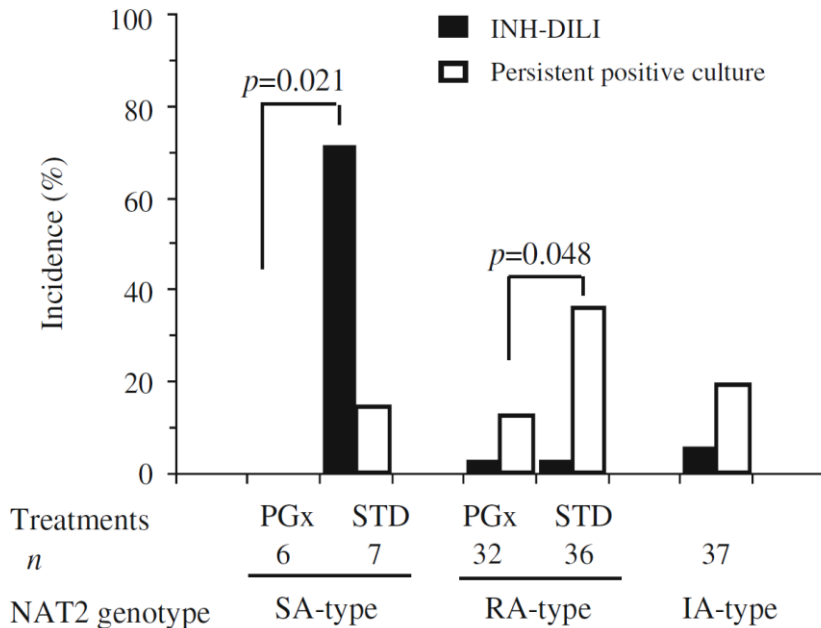
| % sous-dosage |       |     |      |         |                                        |
|---------------|-------|-----|------|---------|----------------------------------------|
| INH           | Rifam | PZA | ETH  | % échec | ref                                    |
| 57%           | 48%   |     |      | /       | Maze et al, Int J Tuberc Lung Dis 2016 |
|               |       |     | 59 % |         | Sundell et al, AAC 2020                |
| 88%           | 49%   | 2%  | /    | 1%      | Burhan E et al, AAC 2013               |
| 37%           | 84%   | 5%  | 39%  | 16%     | Chideya et al, CID 2022                |
| 71%           | 58%   | 10% | 46%  | 17%     | Prahl et al, JAC 2014                  |

Quelle prédictivité du sous-dosage vis-à-vis de l'échec?

Y-a-t-il des données en faveur de l'individualisation des posologies?

# Molécules de 1<sup>ère</sup> ligne

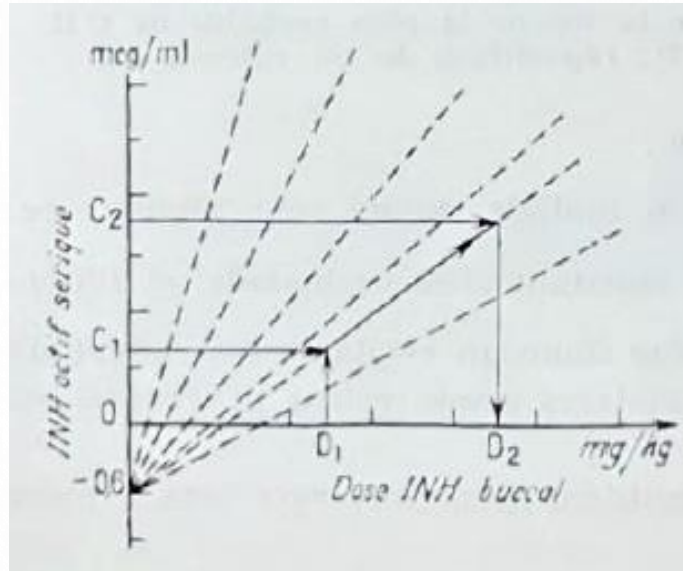
# Isoniazide et NAT2 (Azuma J et al, Eur J Clin Pharmacol 2013)



- ❖ 5 mg/kg vs 2.5 mg/kg si SA vs 7.5 mg/kg si RA
- ❖ Critères:
  - Atteinte hépatique à S8
  - Échec précoce à S8
- ❖ L'adaptation de la posologie au génotype NAT2:
  - ↓ le risque d'atteinte hépatique chez les acétyleurs lents
  - ↑ l'efficacité précoce chez les acétyleurs rapides

# Isoniazide: les travaux de Vivien + Phénotypage de la N-Acétyltransferase

Étude sur 1080 patients menée pendant 10 ans



Indice d'inactivation I3

$$I3 = (C3h + 0.6)/D \text{ (mg/kg)}$$

$I3 > 0.67$  : métaboliseur lent

$I3 < 0.67$  : métaboliseur rapide

Cible à T3h: 1 – 2 mg/L

Dose théorique (mg/kg) =

$$(1.5 + 0.6)/I3$$

Phénotype: Ac-inh/inh à T3h

Viven JN, Thibier R, Lepeuple A. Revue Française des Maladies Respiratoires, 1973; Seifart HI et al, Pharmacoevidemol Drug Saf 2001)

# Isoniazide: relations PK/PD chez les patients

| N   | Critère PK/PD              | Résultat                                                             | Ref |
|-----|----------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----|
| 130 | Bactéricidie sur 48h (EBA) | EBA <sub>90</sub> obtenue pour AUC = 10.52 mg.h/L ou C2h = 2.19 mg/L | 1   |
|     |                            |                                                                      |     |
| 168 | Atteinte hépatique         | Risque 0 → 32 % si AUC > 21.8 mg.h/L                                 | 2   |
| 71  | Transaminases > 2N         | Risque augmenté si C3h > 3.69 mg/L (OR = 15)                         | 3   |

1: Donald PR et al, Eur J Clin Pharmacol 2007

2: Zheng X et al, CID 2021

2: Ben Fredj et al, Pharmacogenomics Journal 2017

# Etudes de STP

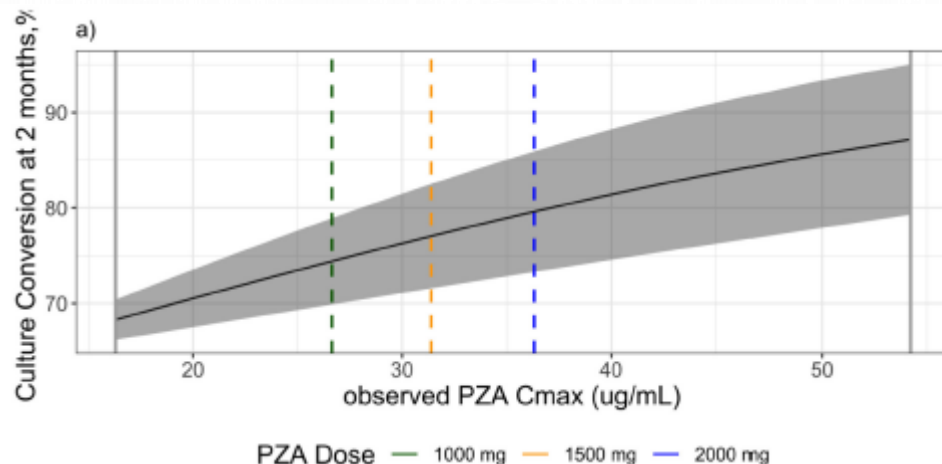
❖ Très peu d'études avec bras comparateur – qualité méthodologique médiocre

| Type d'étude                                                                                                              |                                                                                                           | Ref |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Rétrospective STP vs pas de STP<br>(148 vs 215 patients)<br>Cibles C2h: 3-6 mg/L (inh), 8-24 mg/L (rifam)                 | ↑ Vitesse de négativation et % de négativation à M2 avec STP<br>Pas de différence de mortalité (1 vs 2 %) | 1   |
| Prospective randomisée STP vs pas de STP<br>82 Patients avec atteinte hépatique<br>Dose inh réduite de 50 mg si C1h>6mg/L | ↓ EI et atteinte hépatique si STP<br>Pas de différence d'efficacité                                       | 2   |

1: Alkabab Y et al, BMC Infect Dis 2017 ; 2: Jia Y, Int J Clin Exp Med 2018)

# PK/PD du pyrazynamide chez 72 patients

## ❖ Influence du Cmax sur la négativation à 2 mois



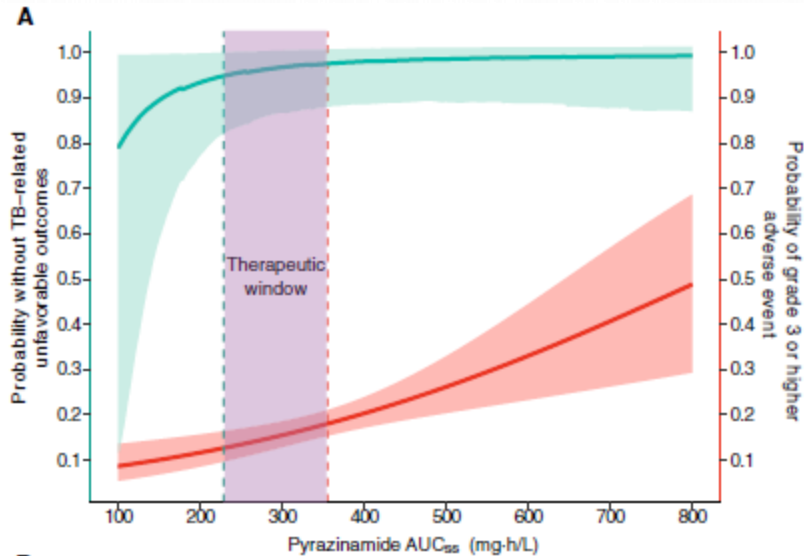
Dose PZA pour 90% de négativation: 1800 mg

Dose PZA pour 95% de négativation: 2200 mg

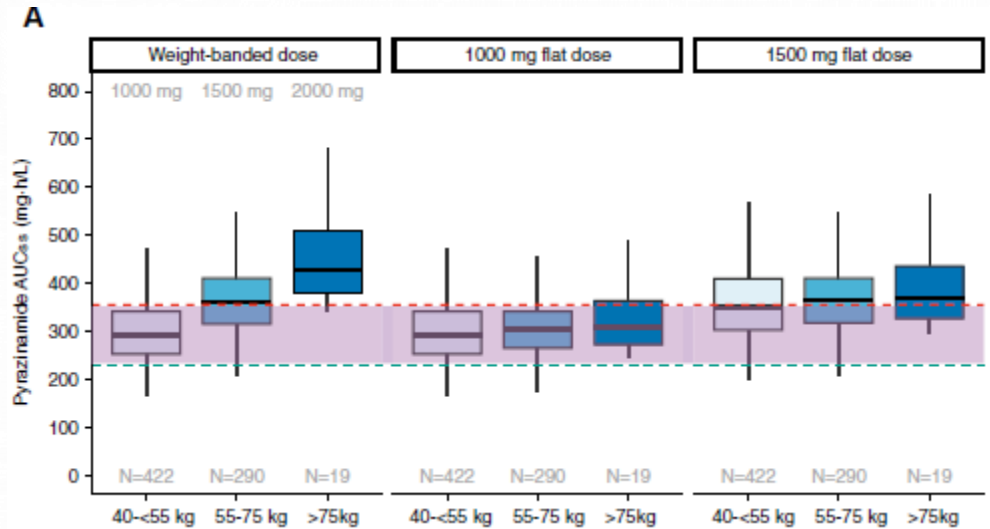
# PK/PD du pyrazinamide chez 2255 patients

❖ Critères: outcome défavorable sur 12 mois; EI de grade  $\geq 3$

AUC cible: 230 – 350 mg.h/L



Posologie optimale: 1000 mg



# Comparaison des études

| Étude     | Molécules et Posologies                                                                                                              | Ref |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| S27       | HR <sub>10</sub> Z <sub>20-25</sub> M ou HR <sub>10</sub> Z <sub>20-25</sub> E en 1/j pendant 2 sem puis 3-5x/sem puis bithérapie HR | 1   |
| S28       | HR <sub>10</sub> Z <sub>20-25</sub> E ou MR <sub>10</sub> Z <sub>20-25</sub> E<br>5 administrations/sem puis bithérapie HR           | 1   |
| S31/A5349 | HRZE en 1/j (6 mois) ou HPZE (4 mois) ou HPZM (4 mois)*                                                                              | 2   |

\* Pas de relation AUC/efficacité dans les schémas en 4 mois

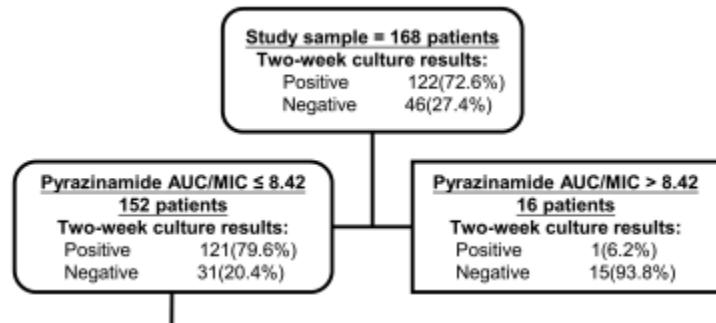
H: isoniazide; R: rifampicine Z: pyrazinamide; E: ethambutol; M: moxifloxacin; P: rifapentine; indice = dose en mg/kg

1: Zhang N et al, Eur Respir J 2021

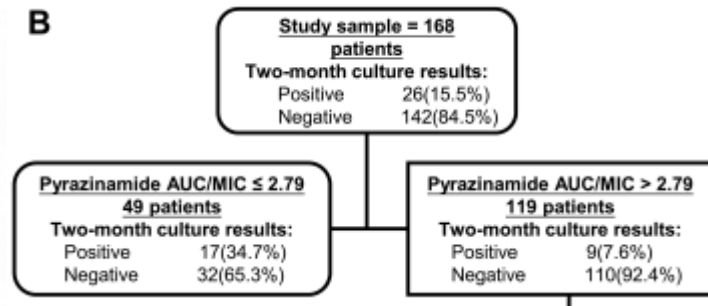
2: Xu AY, Am J Respir and Crit Care Med 2024

# PK/PD en prenant en compte les CMI: Résultats chez 168 patients selon le critère d'efficacité (PK à S2)

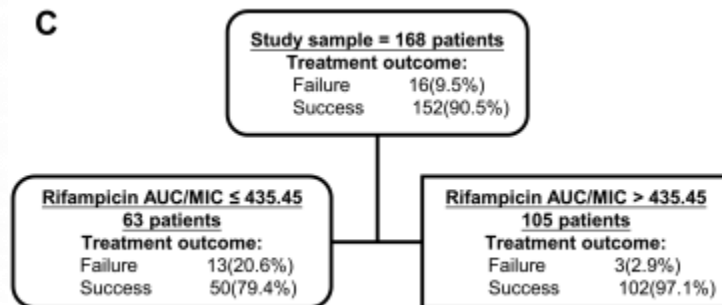
## Négativation à S2



## Négativation à M2



## Guérison à M6-M8



# Intérêt du STP de la Rifampicine?

| Contexte                               | Doses étudiées                                                                          | Résultats                                                        |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 680 patients<br>tuberculose pulmonaire | 600 mg pendant 6 mois                                                                   | Pas de relation<br>AUC/efficacité                                |
| 672 patients<br>Tuberculose pulmonaire | 10 mg/kg/j pendant 6 mois vs<br>1200 mg/j pendant 4 mois vs<br>1800 mg/j pendant 4 mois | Non-infériorité non-<br>démontrée pour les doses<br>1200-1800 mg |
| 499 patients<br>Tuberculose méningée   | 10 mg/kg vs 35 mg/kg pendant 6<br>mois                                                  | Pas de gain d'efficacité<br>Toxicité + élevée à 35 mg/kg?        |

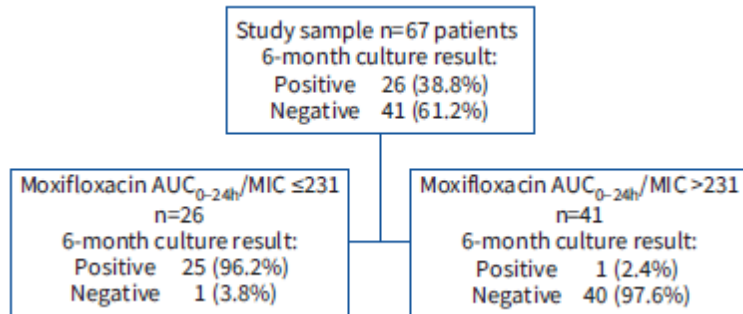
# Autres molécules

# Traitements tuberculose MDR (Zheng X et al, Eur Respir J 2022)

| Molécule      | AUC/CMI plus élevée si |                   |                      |
|---------------|------------------------|-------------------|----------------------|
|               | Négativation à M2      | Négativation à M6 | Succès thérapeutique |
| Lévofoxacine  | +                      | +                 | +                    |
| Moxifloxacine | +                      | +                 | +                    |
| Linézolide    | +                      | +                 | +                    |
| Pyrazinamide  | +                      | +                 | +                    |
| Bédaquiline   | +                      | +                 | -                    |
| Clofamizine   | +                      | +                 | -                    |
| Cyclosérine   | +                      | +                 | -                    |
| Ethambutol    | +                      | -                 | -                    |

# PK/PD de la moxifloxacin d'une étude à l'autre

## Critère: négativation à M6

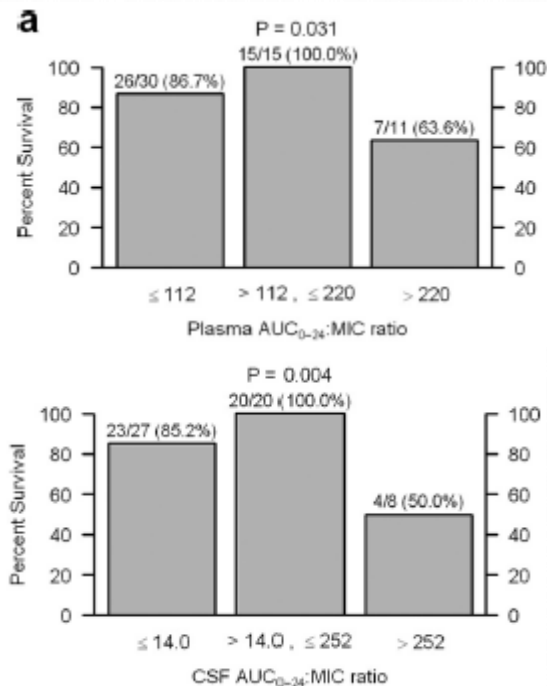


Critère: vivant à S48 ou amélioration clinique à M6 + négativation à M6 + pas d'acquisition de résistance

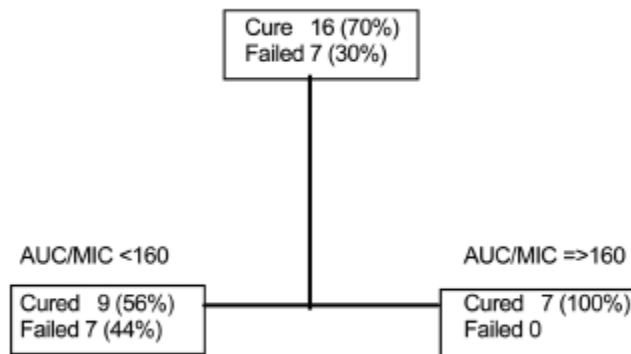
| Drug (Number of People Prescribed) | Number Below Cut Point (%) | Cut Point $AUC_{0-24h}/MIC$ | Odds Ratio (95% Confidence Interval) | P Value |
|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---------|
| Pyrazinamide (283)                 | 46 (16)                    | 443 <sup>a</sup>            | 1.92 (.89–4.13)                      | .098    |
| Kanamycin (199)                    | 64 (32)                    | 63                          | .92 (.43–1.98)                       | .834    |
| Cycloserine (184)                  | 148 (80)                   | 83                          | 2.14 (.75–6.06)                      | .153    |
| Levofloxacin (178)                 | 25 (14)                    | 129                         | 1.49 (.53–4.16)                      | .448    |
| Prothionamide (141)                | 60 (43)                    | 1.78                        | 1.42 (.58–3.47)                      | .436    |
| Ethionamide (140)                  | 28 (20)                    | 1.76                        | 1.66 (.62–4.47)                      | .315    |
| Moxifloxacin (112)                 | 21 (19)                    | 58                          | 3.75 (1.21–11.56)                    | .022    |
| Clofazimine (105)                  | 50 (48)                    | 62                          | 2.01 (.74–5.43)                      | .168    |
| Ethambutol (105)                   | 48 (46)                    | 2.58                        | 0.76 (.28–2.07)                      | .594    |
| Isoniazid (98)                     | 37 (38)                    | 11.1                        | 1.22 (.41–3.54)                      | .719    |

# Fluoroquinolones

Lévo – cipro – gati  
TB neuroméningée  
AUC/CMI > 112 (analyse poolée)



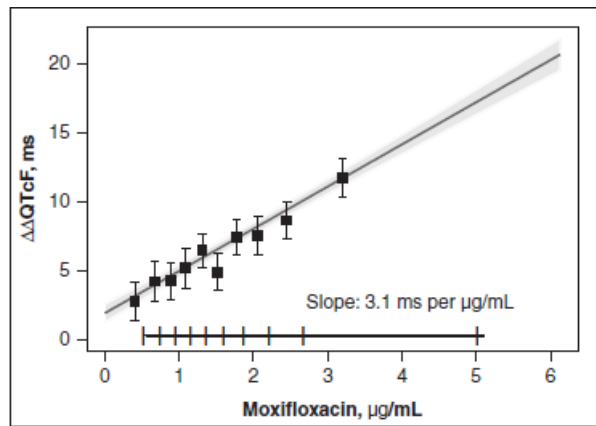
Lévo  
tuberculose MDR  
AUC/CMI > 160



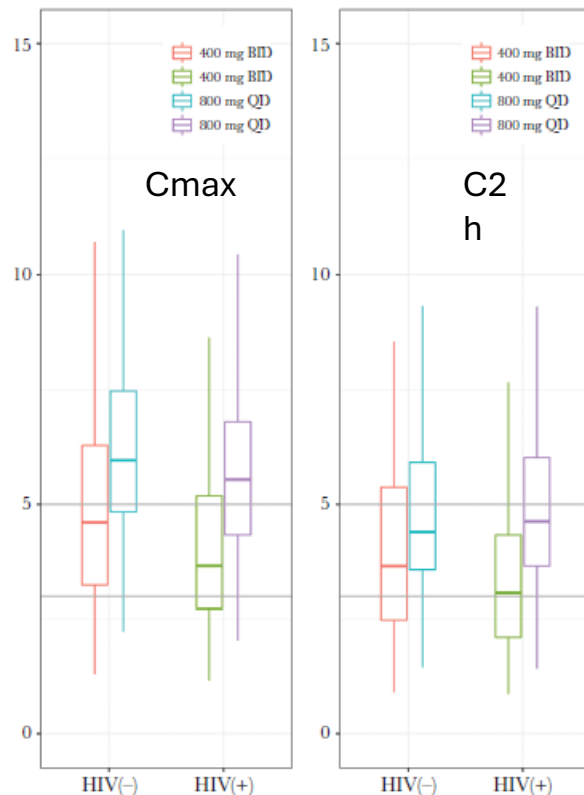
Lévo  
Modèle fibres creuses  
AUC/CMI > 146

Lévo:  
750 mg : AUC = 100-120 mg.h/L  
CMI<sub>50</sub> = 0.5 mg/L  
CMI<sub>90</sub> = 1 mg/L

# Variabilité PK Moxiflo et impact sur le QT



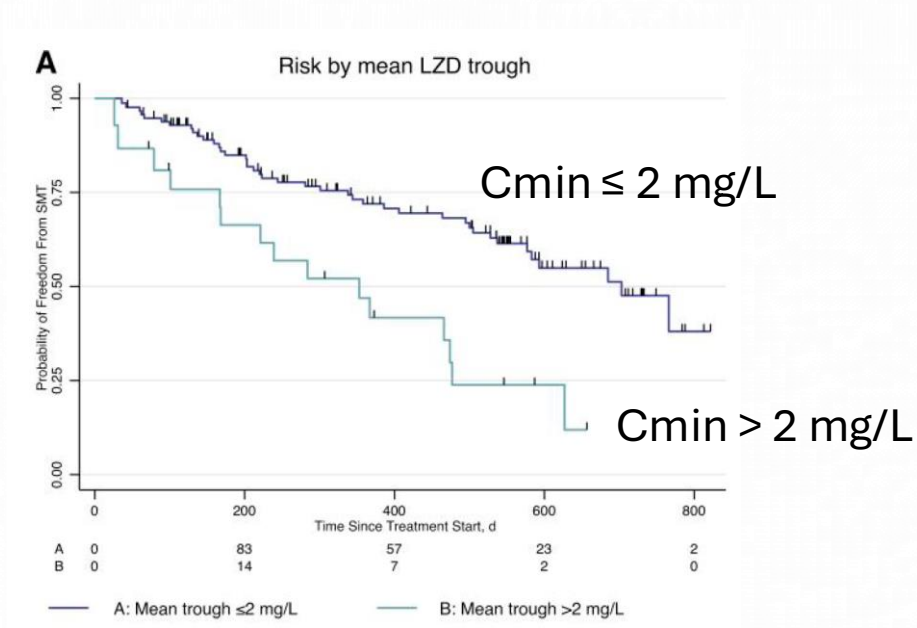
- $\uparrow 30 \text{ ms} \leftrightarrow C_{\text{max}} > 9 \text{ mg/L}$ ? possible (mais rare) à 800 mg/j
- $\uparrow > 60 \text{ ms} \rightarrow C_{\text{max}}$  théorique non atteignable à 800 mg



} Zone cible dans la TB: 3 – 5 mg/L

# Linezolide et Toxicité

❖ Seuil toxicité:  $C_{min} < 2 \text{ mg/L}$



Eimer J et al, CID 2023

# Conclusion

## En faveur du STP

- ❖ Impact de la concentration sur l'efficacité
  - Isoniazide, PZA, levo, moxi, linézolide
- ❖ Bénéfice sur la toxicité
  - isoniazide, linézolide, moxi

## Plusieurs écueils

- ❖ Quelles valeurs cibles?
- ❖ Quel critère d'efficacité?
  - EBA, négativation, critère composite d'efficacité...
- ❖ Disponibilité des CMI
- ❖ Quel profil de patients?
  - Répondeurs lents, comorbidité (HIV, diabète...)
- ❖ Quand prélever?
  - C2h? AUC?

**MERCI**