

*Robert Koch
Terrassant son bacille*



Tuberculose XDR

Vincent Jarlier

CNR des
mycobactéries et de la
résistance aux
antituberculeux
(CNR-MyRMA)

GH Pitié-Salpêtrière, Paris

Definitions

The 2 main antituberculous agents :

Rifampicine (R)

Isoniazide (H)

>> MDR : resistant to R and H

The main antituberculous agents for MDR :

aminoglycosides

Fluoroquinolones

Ethionamide

Pyrazinamide

>> XDR : MDR and R to

1 second line aminogl (Kana, Amika or Capreo)

and R to fluoroquinolones

(replaced R to 3 second line drugs)

Devenir des cas MDR

MDR : published results (ranges)

Cures : 40 - 75 %

Failures : 10 - 30 %

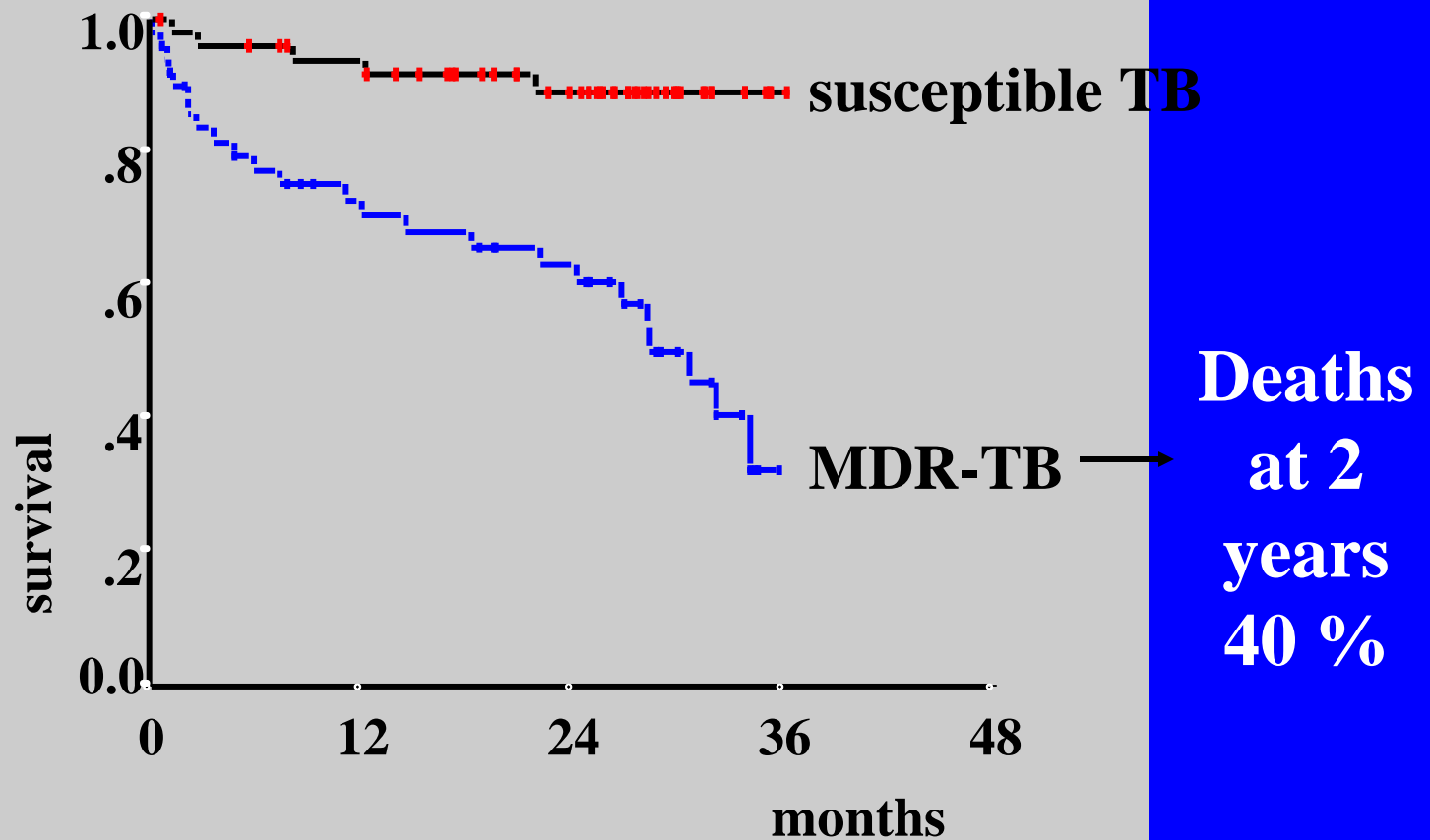
Deaths : 5 – 20 %

Deaths in HIV + : 80 %

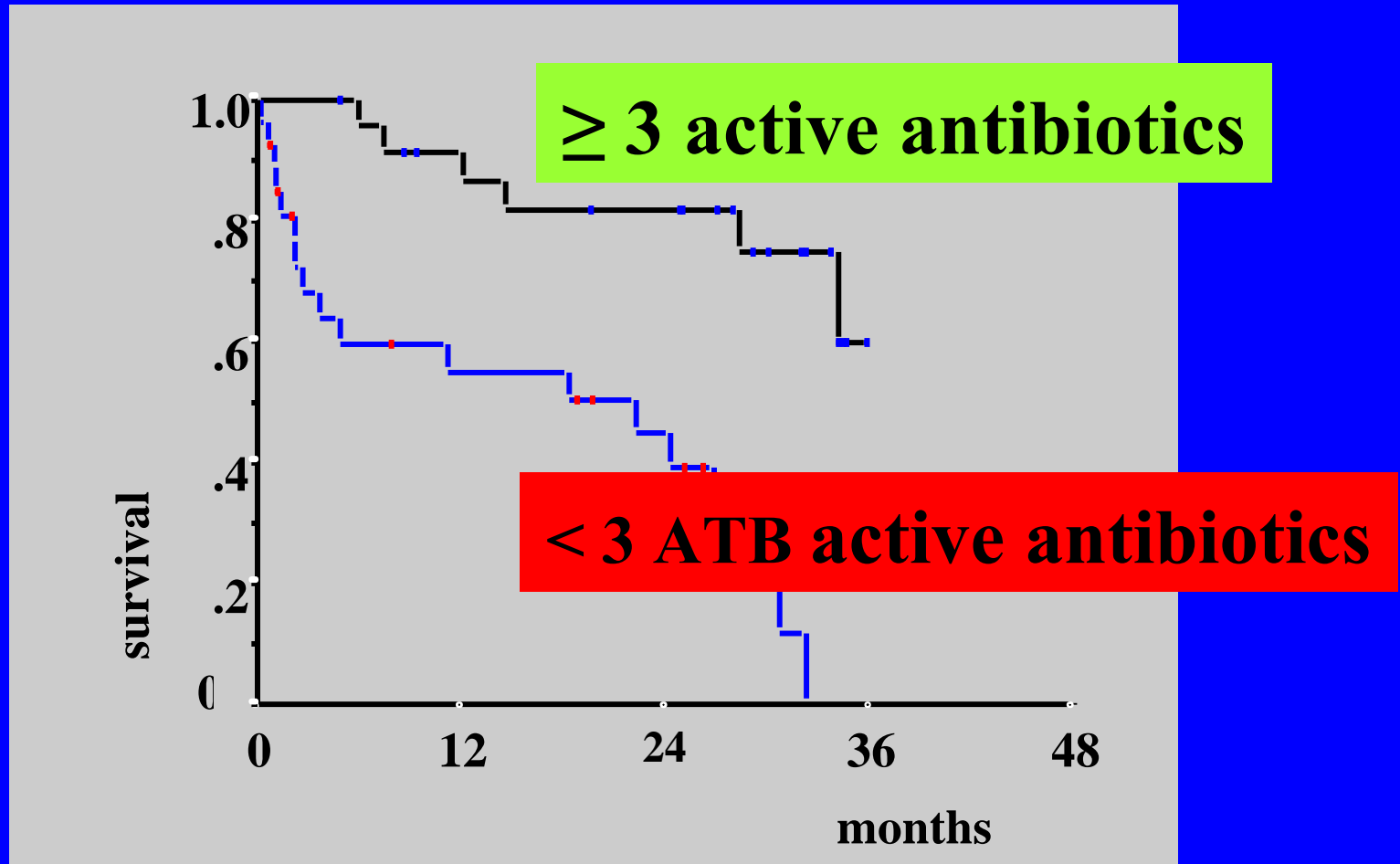
Lost of follow up : \geq 10 %

Suarez 2002, Tahaoglu 2001, Goble 1993,
Frieden 1996, Chan 2004, Mitnick 2003

Outcome of MDR cases diagnosed in 1994 in France (n=51)



Outcome of MDR cases diagnosed in 1994 in France (n=51) depending on the number of active drugs used



Outcome (%) MDR and XDR TB in Lithuania (Lemaine 2006)

	Cure***	Failure
MDR	67	13
XDR (old definition*)	58	30
XDR (new definition**)	28	55

*R to 3 second line drugs

**R to F.quinolones and 1 of 2nd line aminoglycosides

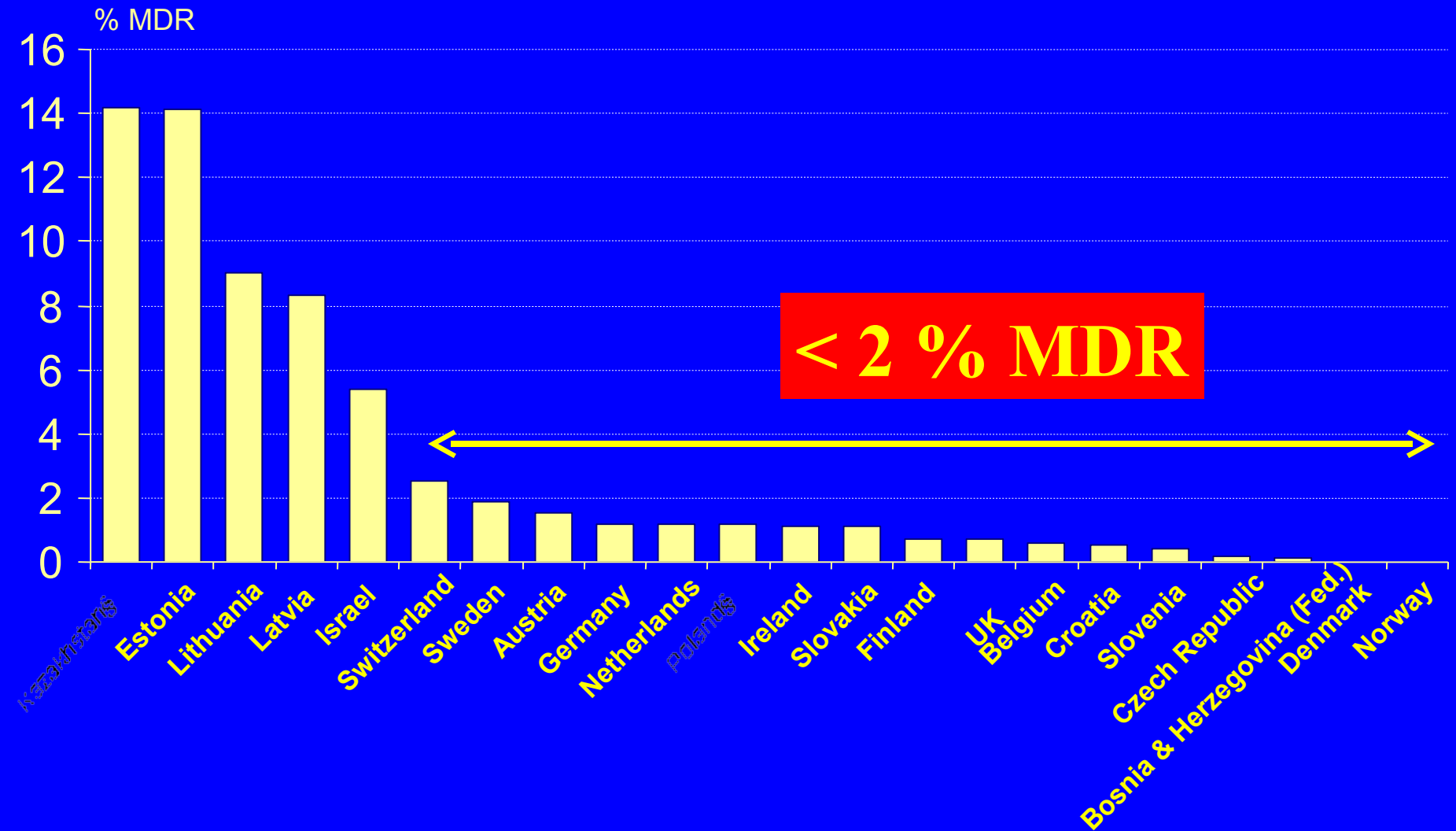
*** : in patients with complete treatment

Statistiques des cas MDR dans le monde

MDR TB en 2004 (WHO)

- **Total 424 000 nouveaux cas**
- **R 1aire : 243 000 cas (2.7 % des cas sans ATCD)**
- **R 2aire : 181 000 cas (18.5% des cas avec ATCD)**
- **Chine, Indes, Russie : 261 000 cas (62% total MDR)**
- **> 10% MDR 1aire : Estonie (17), Géorgie (16), Azerbaïdjan (15), Moldavie (15), Kazakhstan (14), Ouzbekistan (13), Ukraine (10), Russie (10)**

EU & West : MDR in new cases, 2003



Global isoniazid resistance and MDR in Europe by area of patient origin, 2003

Area of origin	N	INH resistance		MDR	
		N	%	N	%
<u>Europe</u>	5 648	196	<u>(3.4)</u>	28	<u>(0.5)</u>
Former Soviet Union	318	93	<u>(29.3)</u>	49	<u>(15.4)</u>
Rest of Asia	1 040	151	<u>(14.5)</u>	47	<u>(4.5)</u>
Africa	1 188	114	<u>(9.6)</u>	16	<u>(1.4)</u>
America & Oceania	122	10	<u>(8.2)</u>	1	<u>(0.8)</u>

Statistiques des cas XDR dans le monde

Evolution XDR* TB 2000-2004 (WHO, IUATLD, CDC) in % of MDR cases

Industrialized nations	6
Central-south America	6
Eastern Europe- western Asia	14
Africa-Middle East	1
Asia	1

*Old definition (R to 3 second line drugs)

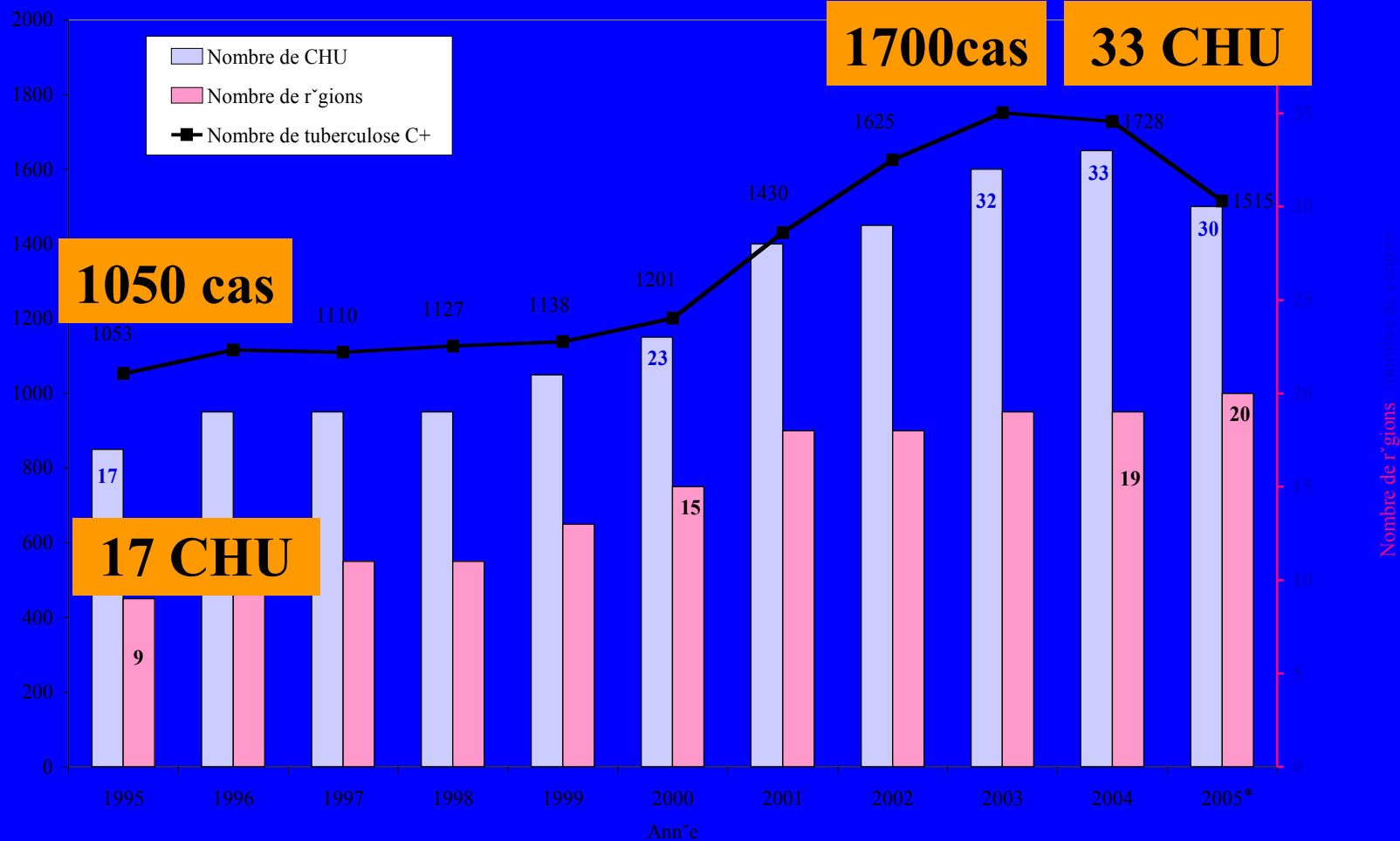
n.b. With New definition (R to FQs and 2nd line aminoglycosides) : 1/2 to 2/3 of cases counted with old definition

Surveillance des cas MDR en France

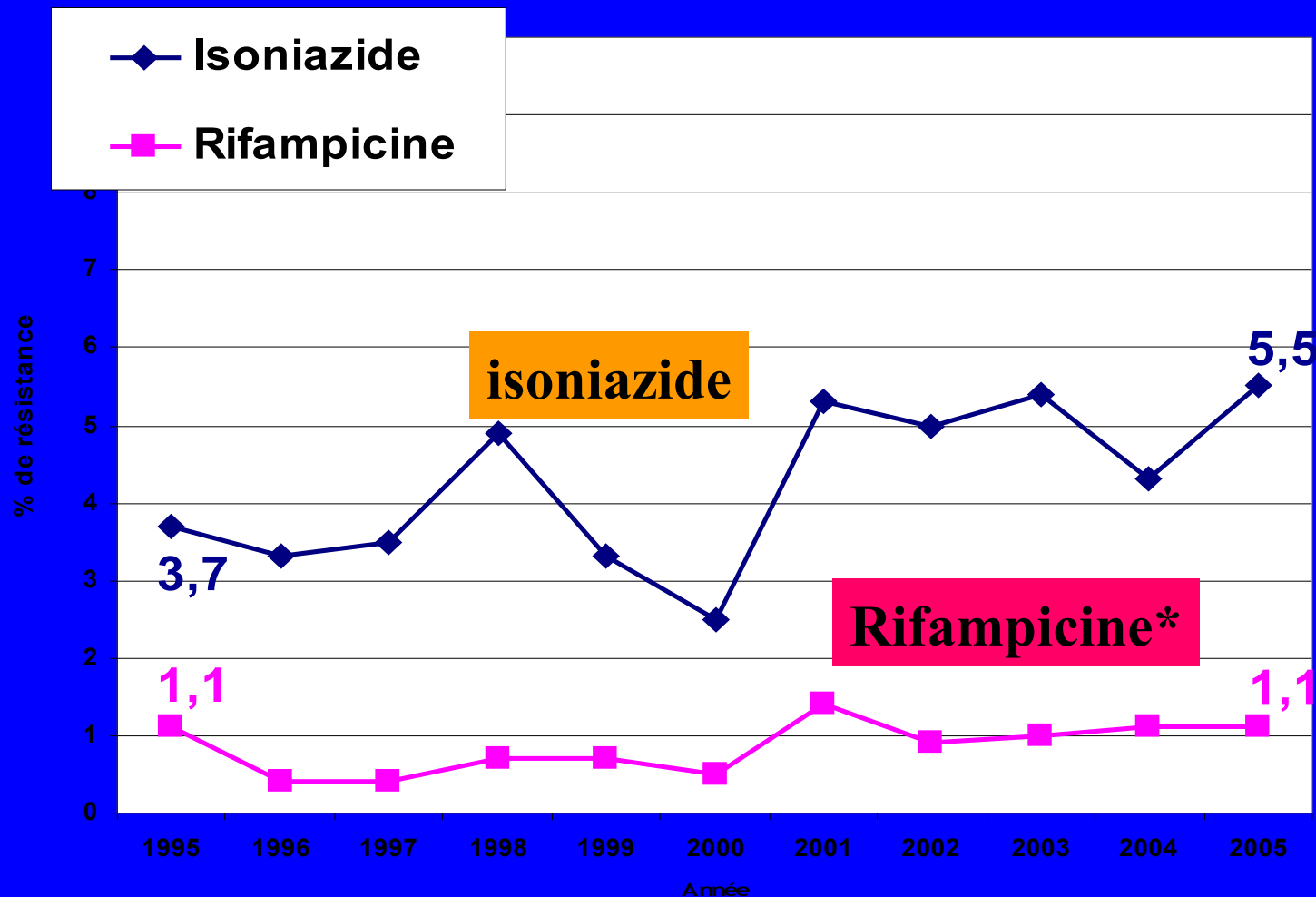
Surveillance
de la résistance 1aire et 2aire
aux antituberculeux de 1ère ligne

Réseau Azay-mycobactérie
(J. Maugein et CNR-MyRMA)

Réseau Azay-mycobactéries : évolution 1992-2005



Réseau Azay-mycobactéries : Résistance à INH et à rifampicine en France 1992-2005 (Khuê Eur J Resp Dis 2007)



* MDR sauf très rares cas monorésistant rifampicine

Surveillance spécifique et
exhaustive
de la multirésistance
(R à INH et rifampicine)

Réseau CNR-MDR

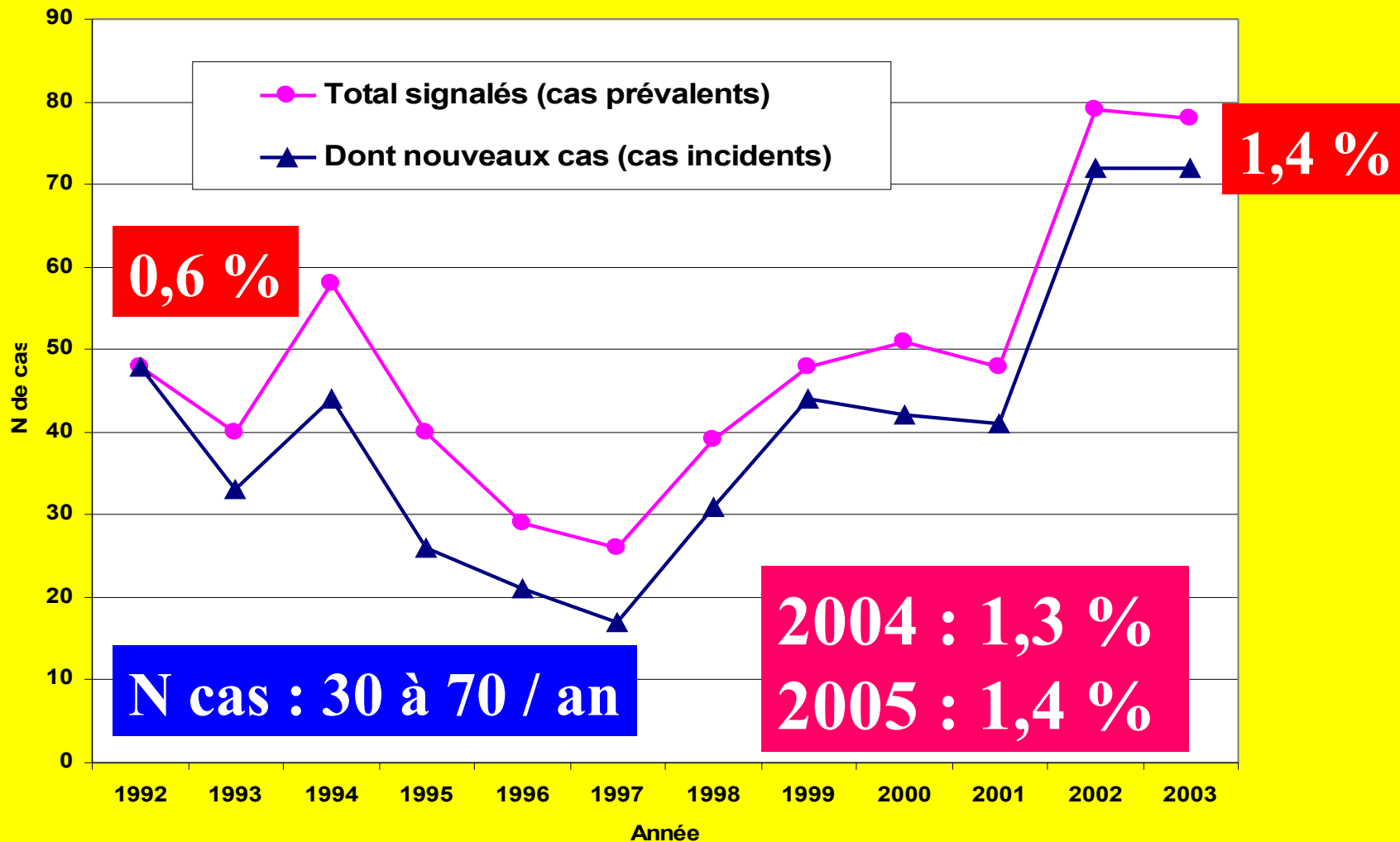
310 laboratoires

5 000 cas culture + par an

Multirésistance (INH-RMP) 1992-2003

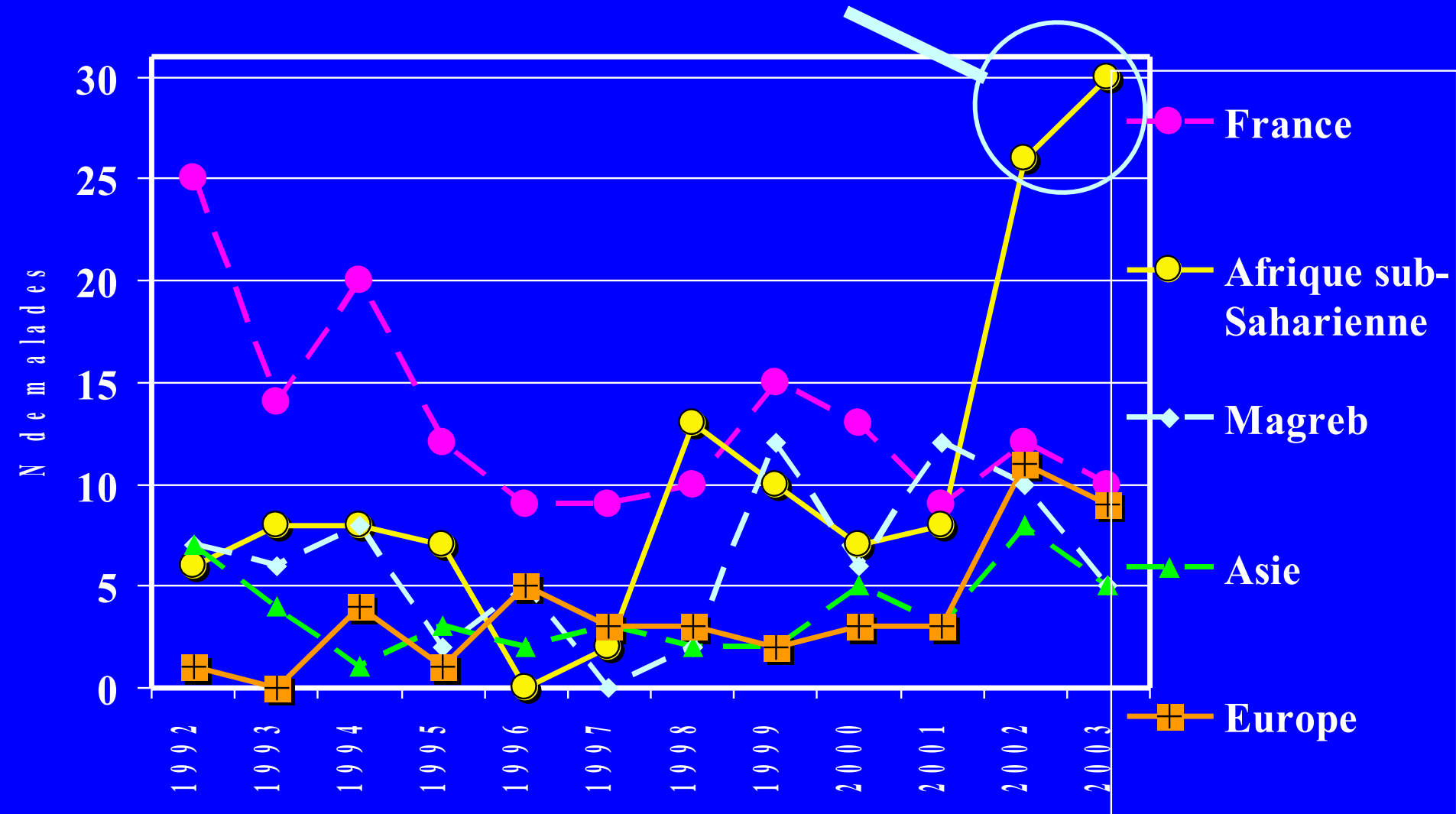
Réseau CNR (310 laboratoires)

Sur # 5.000 cas culture + /an



Tuberculose à bacilles multirésistants 1992 - 2003

Réseau CNR

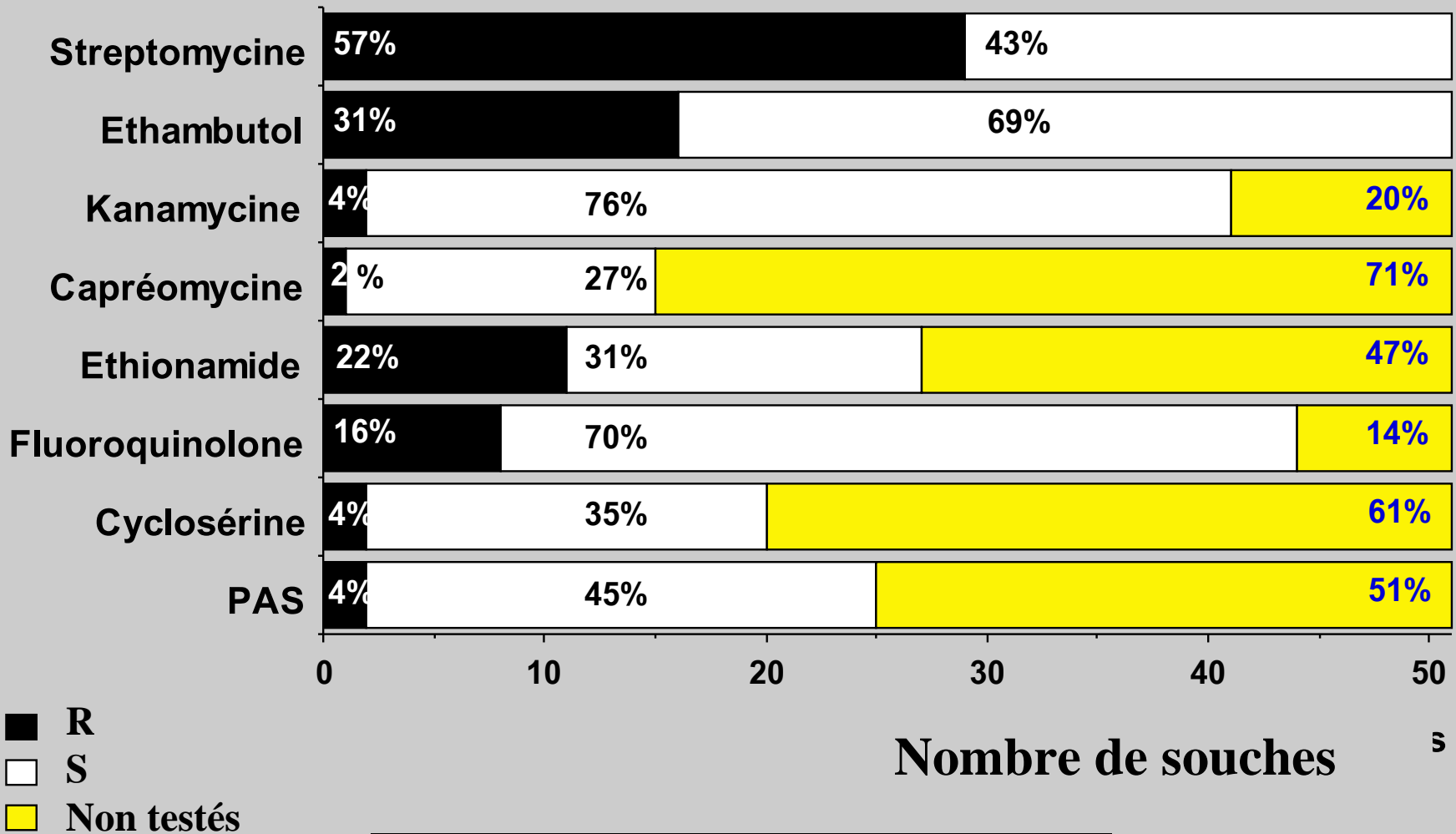


Multirésistance (INH-RMP) 1992-2005

caractéristiques des cas 2005

- 60 % hommes
- 75 % nés à l'étranger
- Âge moyen 34 ans
(1/3 : 15-24 ans ; 1/3 : 25-34 ans)
- 46 % jamais traités
- 11 % VIH +
- 59 % microscope +

Sensibilité des 51 souches des cas de tuberculose à bacilles multirésistants diagnostiqués en 1994 en France



Résistance aux antituberculeux des 53 souches MDR de 2006

	Testés	R	% R
Pyrazinamide	53	25	47%
Ethambutol	53	31	58%
Streptomycine	53	40	75%
Kanamycine	53	8	15%*
Amikacine	53	3	6%*
Capréomycine	53	5	9%*
Fluoroquinolones	53	8	15%*
Ethionamide	53	18	34%
PAS	52	8	15%
Cyclosérine	50	5	10%
Linezolide	38	0	0%

*** 2 souches XDR (4 % des MDR)**

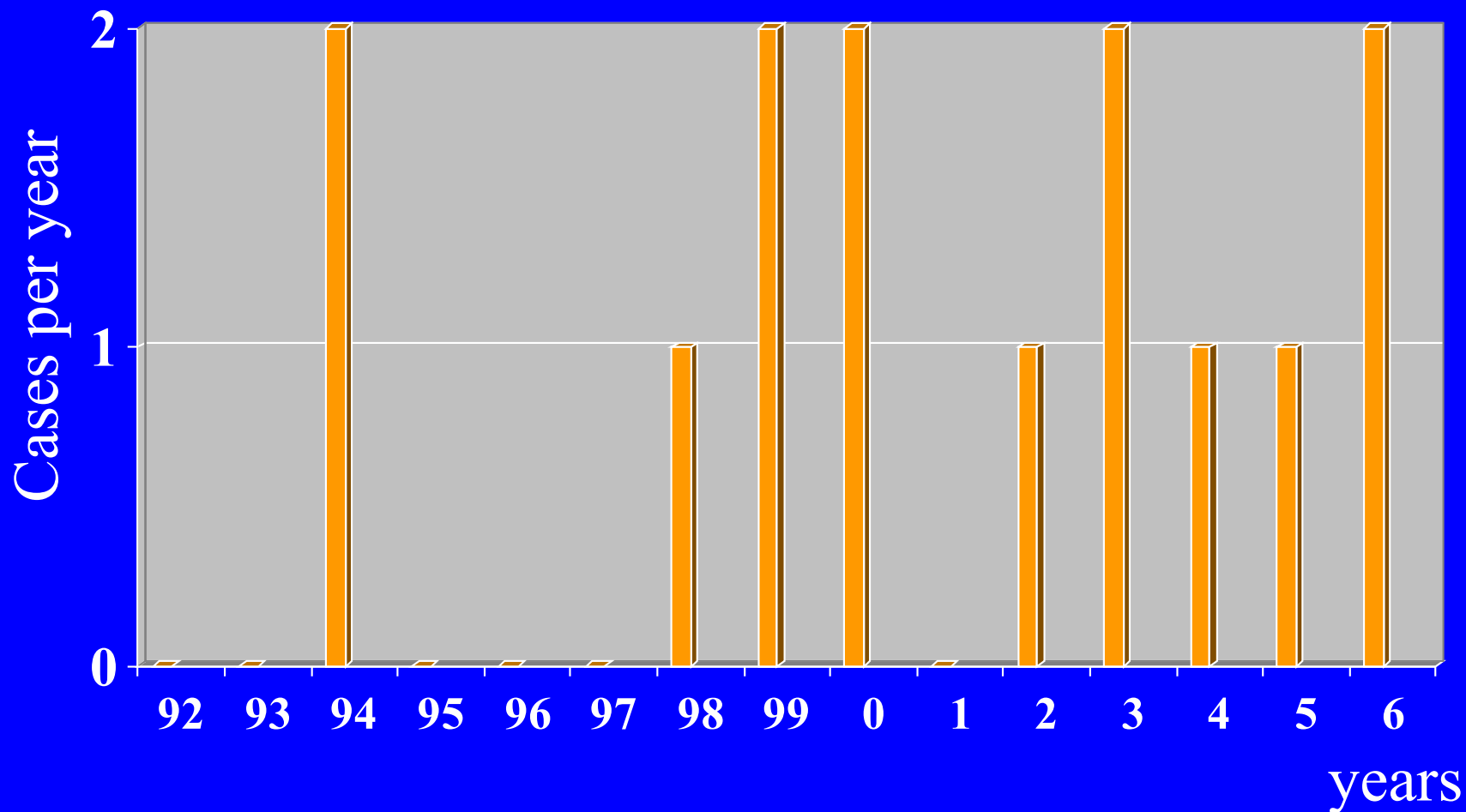
Cas XDR en France

XDR TB in France 1992-2006

- Total : 14 cases in 15 years
- 3 % of 439 MDR cases for which fluoroquinolones and amikacin have been tested (total 743 MDR cases)
- 4 % in 2006 (53 MDR cases)

XDR TB in France 1992-2006

(based on fluoroquinolones and amikacin)



Sensibilité in vitro des 4 souches XDR de 2004-06 (ordre liste OMS) et devenir des malades mai 2007

- **Cas 1** : PAS, cyclosérine, linézolide
> **décès**
- **Cas 2** : amikacine, capréomycine, PAS, linézolide
> **vivant**
- **Cas 3** : éthionamide, pyrazinamide, PAS, cyclosérine, linézolide
> **décès** (à l'arrivée en France, avant traitement)
- **Cas 4** : éthionamide, pyrazinamide, éthambutol, PAS, cyclosérine, linézolide
> **vivant** (sous traitement)

Sensibilité in vitro de la souche MDR du passager du vol Prague-Montréal du 24 Mai 2007 (données CDC)

- R haut niveau INH (5 mg/l) >> MDR
- R rifampicine (et rifabutine)
- R pyrazinamide
- R ethambutol
- R streptomycine
- R kanamycine >> XDR
- R fluoroquinolones
- R éthionamide
- R PAS
- S amikacine
- S capréomycine

CNR-MyRMA :
appui aux microbiologistes
et cliniciens pour la prise
en charge des cas de
tuberculose MDR-XDR

Appui pour la prise en charge des cas de tuberculose MDR

- Tests de sensibilité antituberculeux de 2 ligne
- Tests de sensibilité directs sur les prélèvements :
antibiogramme direct (conditions techniques) et
détection moléculaire de la résistance (rifampicine,
quinolones, pyrazinamide)
- Conseils thérapeutiques : Groupe « thérapeutique
des infections à mycobactéries résistantes ».

« Groupe thérapeutique des infections à mycobactéries résistantes »

- Bertand Dautzenberg (Pneumologie, Pitié-Salpêtrière)
- Eric Caumes et Elisabeth Bouvet (Maladies Infectieuses, Pitié-Salpêtrière et Bichat)
- Marie Saillour (Pneumologie, Max Fourestier, Nanterre)
- Mathilde Frechet-Jachym et Nathalie Metivier (Sanatorium, CMC Bligny, Briis-sous-Forges)
- Katarina Chadelat (Pédiatre, Trousseau)
- Nicolas Veziris (pneumologue-bactériologiste, CNR)

Site internet du CNR-MyRMA (2006)

http://cnrmyctb.free.fr

CNR des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux

Accueil Plan Contact Rédaction

Rechercher

Rubriques

CNR (1)

- [L'organigramme du CNR \(2\)](#)
- [Les activités réalisées dans le cadre du CNR \(3\)](#)
- [Les missions du CNR \(1\)](#)
- [Les publications du CNR \(8\)](#)
- [Les rapports du CNR \(3\)](#)

Documents Utiles (5)

Formation (1)

Liens Utiles (1)

Brèves

- [- Colloque Tests Immunolog \(20/03\)](#)
- [- Enquête MDR-2005 sur la \(30/12\)](#)

RSS 2.0 | spip

Bienvenue

Bienvenue sur le nouveau site du Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux.

Les coordonnées du CNR sont :
Laboratoire de Bactériologie-Hygiène
CHU Pitié-Salpêtrière
47-83 bd de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13
téléphone : 01.42.16.20.83
télécopie : 01.42.16.20.72
cnr.myctb@psl.aphp.fr

Publications par thème : M. leprae et lèpre

lundi 7 mai 2007

[Lire la suite...](#)

Publications par thèmes : M. ulcerans et ulcère



Centre National de Référence des Mycobactéries
et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux

CHU
Pitié-Salpêtrière
Laboratoire
Coordonnateur

Adresse
Laboratoire de Bactériologie-Hygiène (Pr Vincent Jarlier)
Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière
47-83 bd de l'Hôpital – 75651 Paris cedex 13
tel. : 01.42.18.20.83 – télécopie : 01.42.18.20.72 - email : onr.myotb@psl.aphp.fr

CHU
Henri Mondor
Laboratoire
Associé

Fiche de renseignements à joindre à tout envoi au CNR

LABORATOIRE EXPEDITEUR

Adresse complète :

Nom du biologiste :

N° téléphone : e.mail :

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ENVOI

Culture - pour : identification antibiogramme génotypage

Prélèvement : sans préparation décontaminé inactivé

pour :

Nature du prélèvement * : Date du prélèvement * :

Examen microscopique* : négatif positif

- nombre de BAAR/champ.....

- aspect des bacilles à la coloration de Ziehl Neelsen :

Culture* : négative en cours positive : date de positivité :

milieu solide : Nombre de colonies / tube :

milieu liquide : Type de milieu :

Résultats obtenus au laboratoire : Identification :

sensibilité :

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS CONCERNANT LE MALADE

NOM : Prénom :

Sexe : M – F Date de Naissance : Pays de naissance :

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LE MEDECIN TRAITANT

NOM : Spécialité :

Adresse :

N° téléphone :

*à remplir quel que soit l'envoi (culture ou prélèvement)

culte au verso à remplir impérativement.

Fiche de
renseignements
pour envoi
de souches
au CNR-MyRM

MDR « management » basis

- Not to convert Susceptible TB into Resistant TB : apply strictly WHO standard treatment for new cases
- Not to convert resistant TB into MDR TB : apply strictly WHO retreatment schemes
- Not to convert MDR TB into XDR TB : management of MDR by expert teams (effective MDR treatment is the last chance for patient)

Principles for MDR treatment (WHO 1997)

- (3 to) **5 active drugs** :
 - based on 2nd line drugs susceptibility tests
 - if not : drugs never given to the patient
- Include aminoglycoside in the initial intensive phase
- Maintain initial intensive phase till culture negativation
- Team (s) of experts (physicians and reference laboratory)

Published results

- Few studies
- Very few studies with a single standardized treatment
- Most studies dealt with few patients

Published results on side effects

10 to 40 % of cases
side effects → stop drug(s)

Published results

Benefit of fluoroquinolones in MDR treatment

- Chan AJRCCM 2004 : significant on bacteriological and clinical outcome
- Tahaoglu NEJM 2001: trend on clinical outcome

« relatively simple » MDR cases
(susceptible to all second line drugs)

At least 3 months of initial intensive phase :

Amikacin

Moxifloxacin

Ethionamide

Pyrazinamide

Ethambutol

At least 12 months of continuation phase (stop aminoglycoside) after culture negativation

Aminoglycosides on *M.tuberculosis* in animal model (200 mg/kg)

	D0	Log CFU reduction after 4 weeks
Streptomycine	7,4	- 2,1
Amikacin	7,4	- 2,5
Kanamycin	7,4	- 1,5

...but : > 50% of MDR strains are also R to streptomycin vs. < 10 % to amikacin

Fluoroquinolone activity

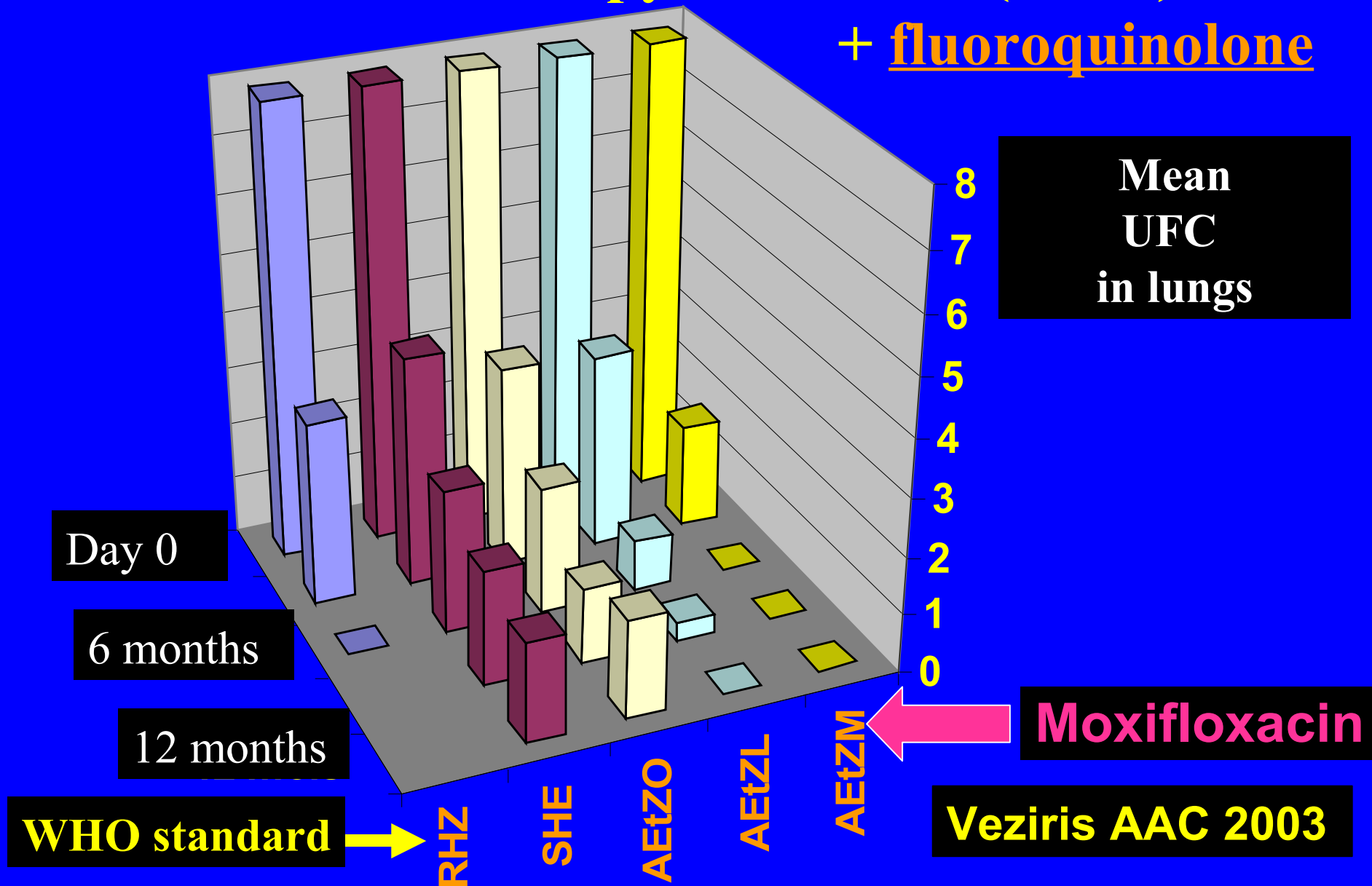
- **In the mice** (Lalande AAC 1993, Ji AAC 1995, Ji AAC 1998)

FQ	J0	CFU reduction (log) at week 4 (spleen)
Ofloxacin 200 mg/kg	7,4	- 0,9
Levofloxacin 200 mg/kg	7,4	- 2,4
Sparfloxacin 100 mg/kg	6,8	- 4,3
Moxifloxacin 100 mg/kg	6,8	- 4,8

- **Early bactericidal activity** : (EBA) equivalent to that of RMP but less than that of INH (Gosling AJRCCM 2003)
- **Sterilizing activity in vitro** (Hu AAC 2003)

MDR TB : treatment in the mice by amikacin + ethionamide + pyrazinamide (AEtZ)

+ fluoroquinolone



« Difficult » MDR cases

Resistant :

Pyrazinamide and ethionamide

Susceptible :

Amikacin and fluoroquinolones

Amikacin-Moxifloxacin based regimen
hand tailored for other drugs

XDR cases

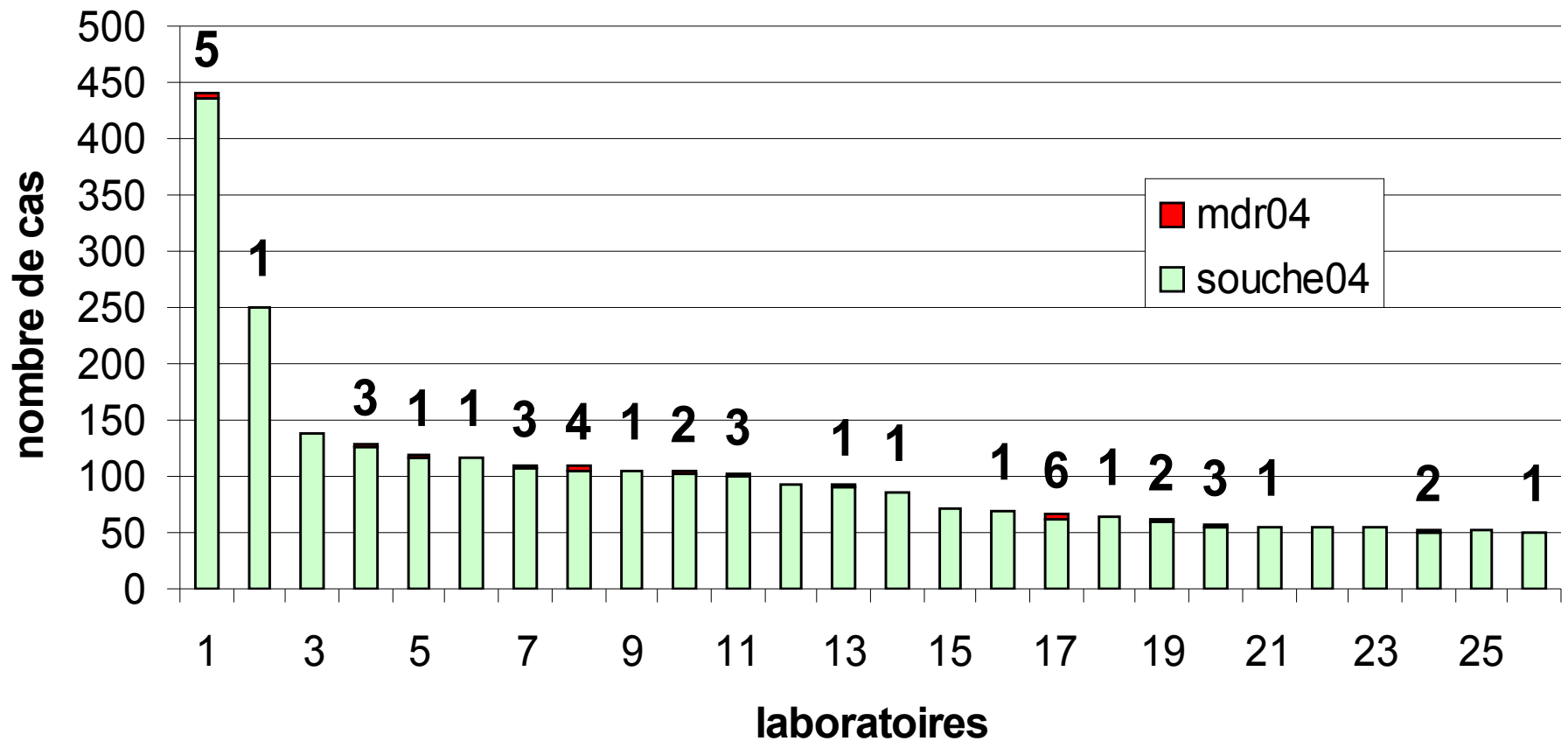
MDR and resistant to 1 second line
aminoglycoside (Kana, Amika or Capreo)
and
resistant to fluoroquinolones

Hand tailored « desperate » regimen

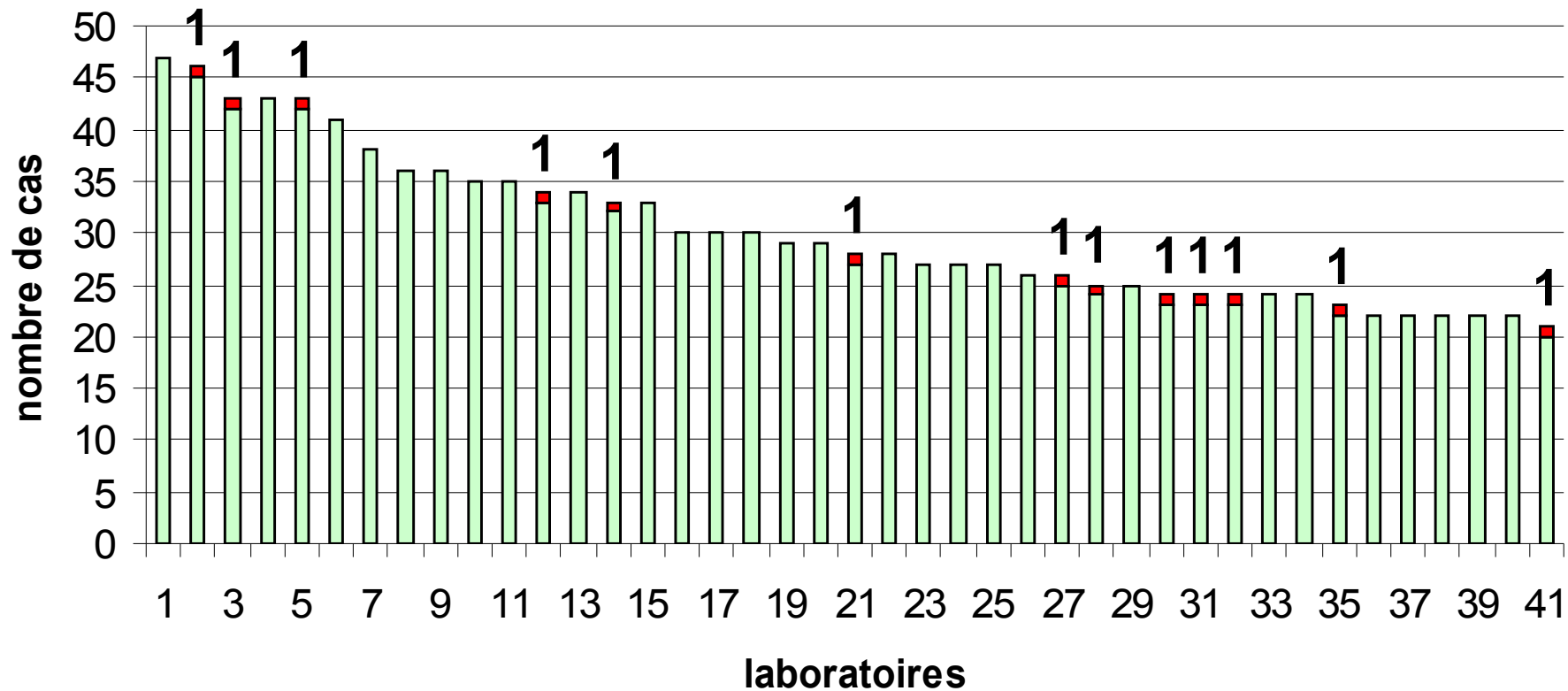
Nouveaux
antituberculeux
pour les cas MDR

Cas MDR dans les 26 laboratoires ayant diagnostiqués > 50 cas de Tub en 2004 (total : 43 cas MDR)

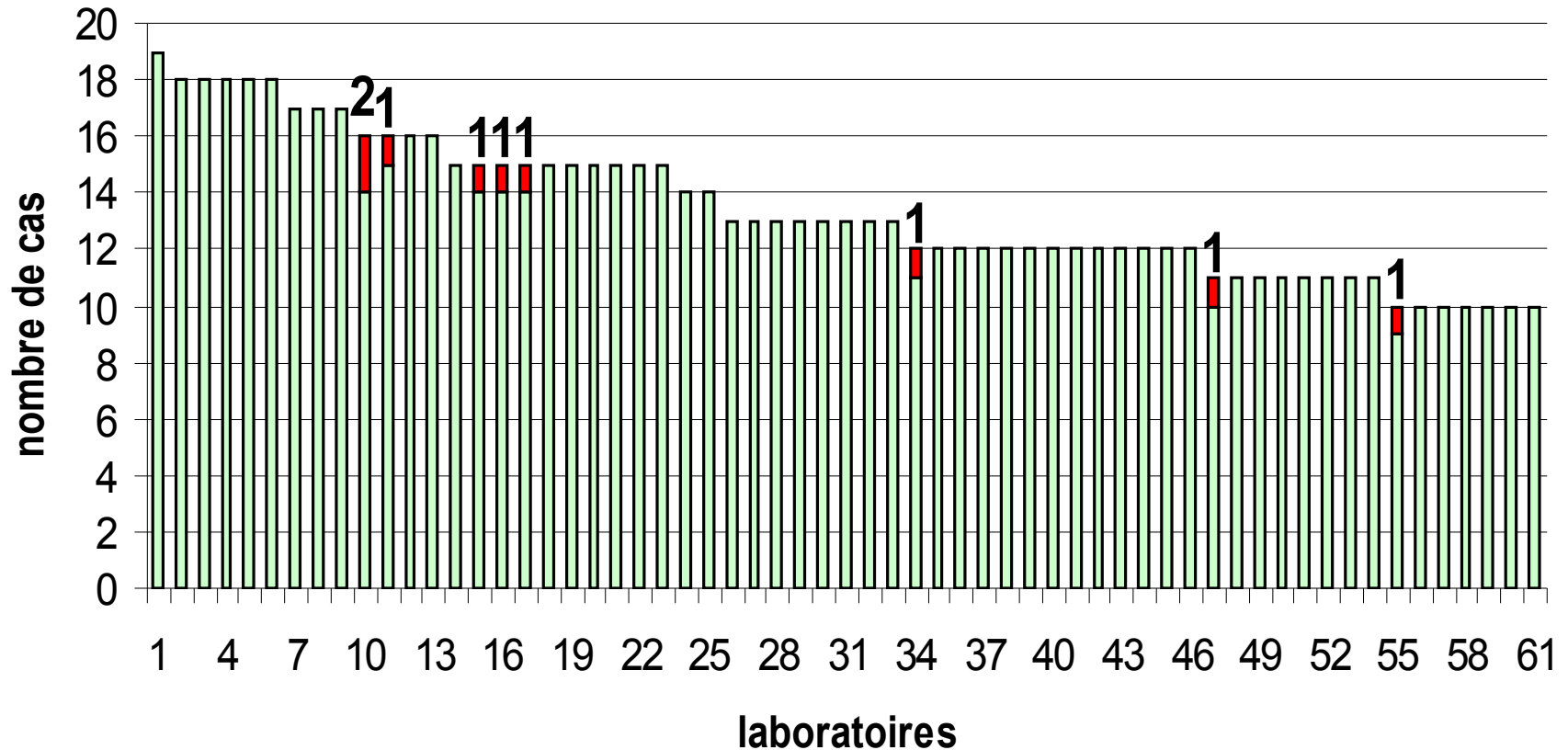
1/2 total cas Tub culture + et 2/3 total cas MDR



Cas MDR dans les 41 laboratoires ayant diagnostiqués 20 à 50 cas de Tub en 2004 (total : 13 cas MDR)

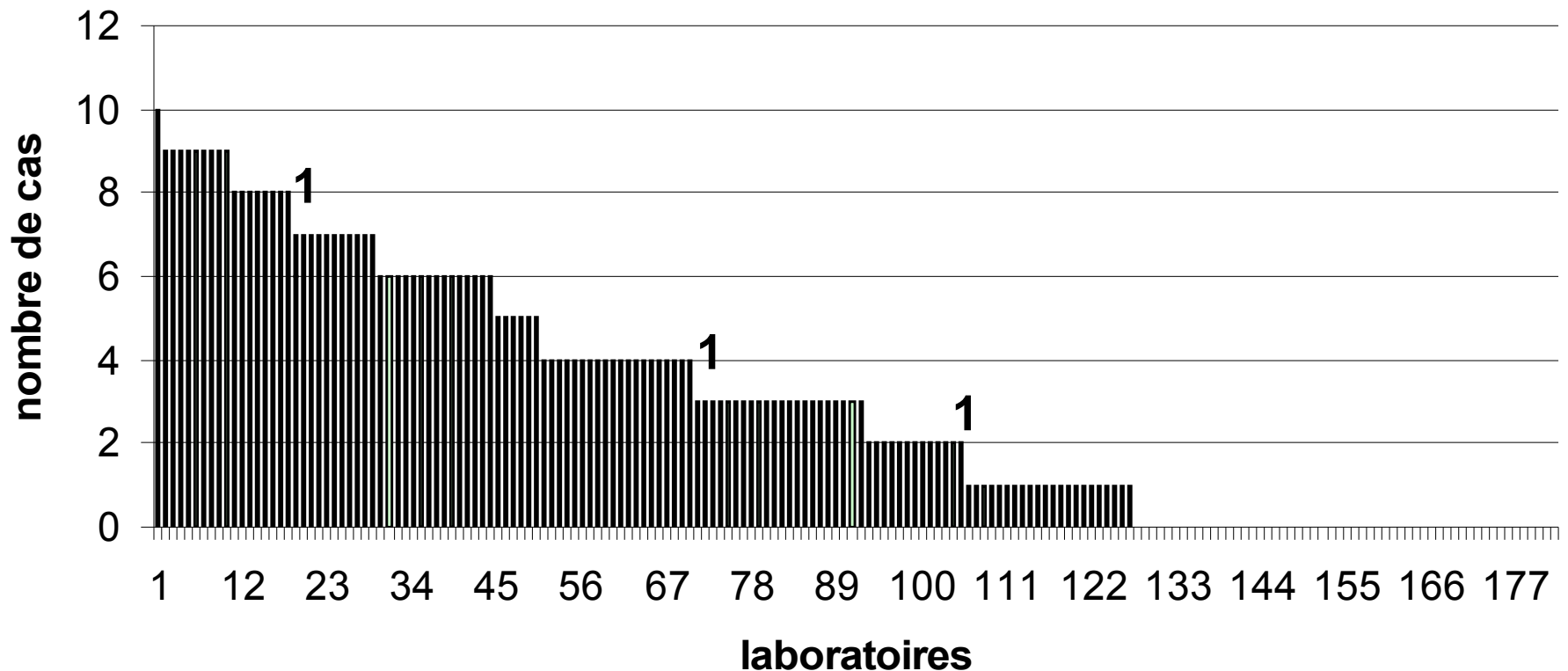


Cas MDR dans les 61 laboratoires ayant diagnostiqués 10 à 19 cas de Tub en 2004 (total : 9 cas MDR)



Cas MDR dans les 183 laboratoires ayant diagnostiqués < 9 cas de Tub en 2004 (total : 3 cas MDR)

détail : 9 à 0 cas, 3 mdr (183 laboratoires)



New agents active against *Mycobacterium tuberculosis*

	MIC mg/l	Activity in mice
Linezolid (oxazolidinone)	0.5	moderate*
PA 824 (nitroimidazopyrane)	0.1	good**
R207910 (diarylquinoline)	0.01	high***

*** Cynamon AAC 1999**

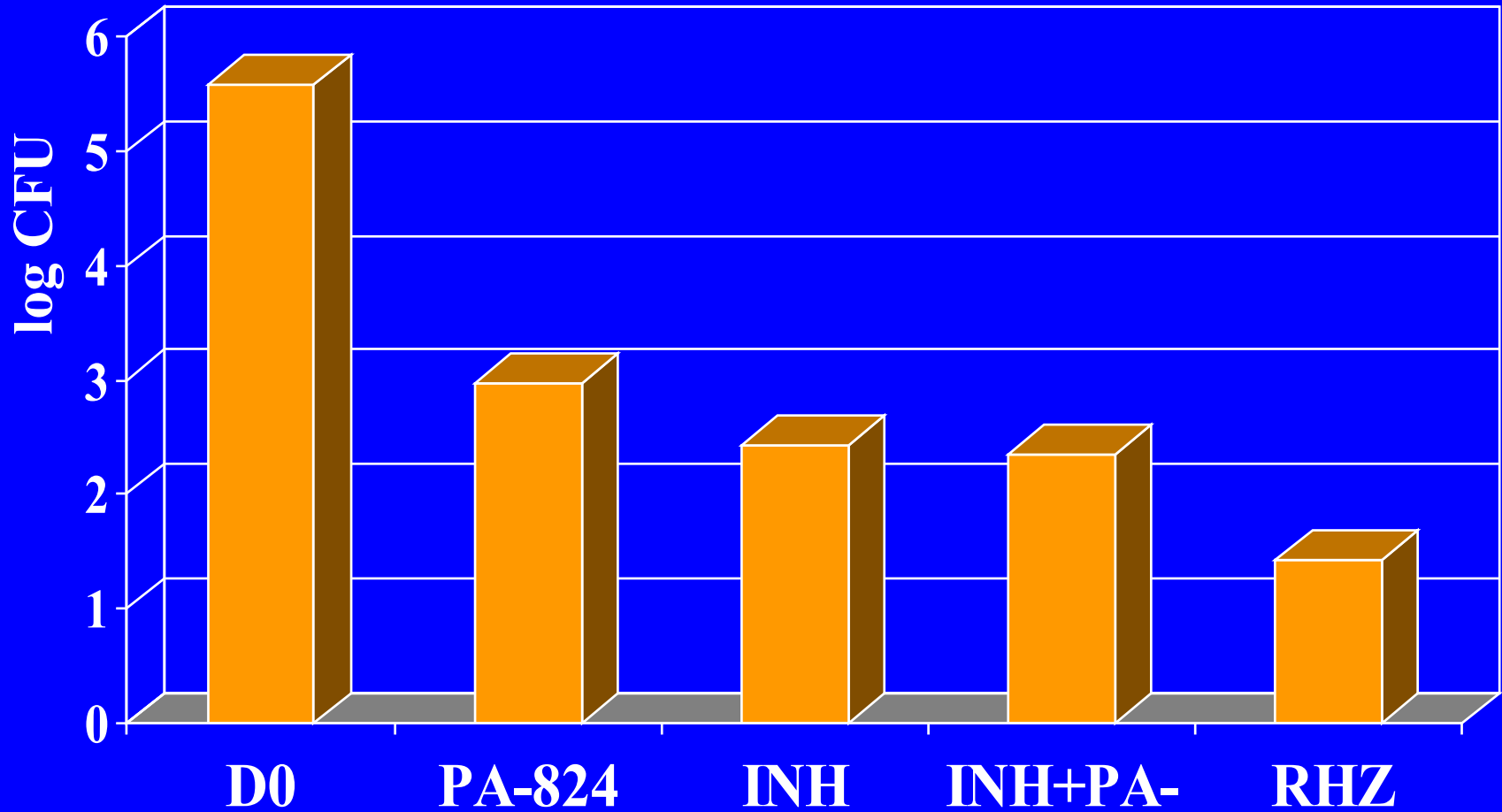
**** Stover Nature 2000**

***** Andries Science 2005**

Linezolid in TB (in man)

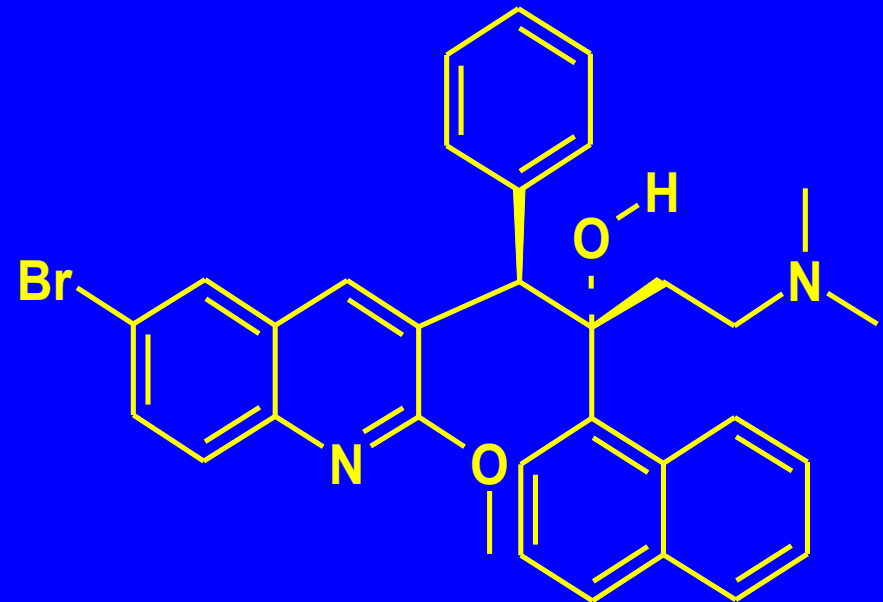
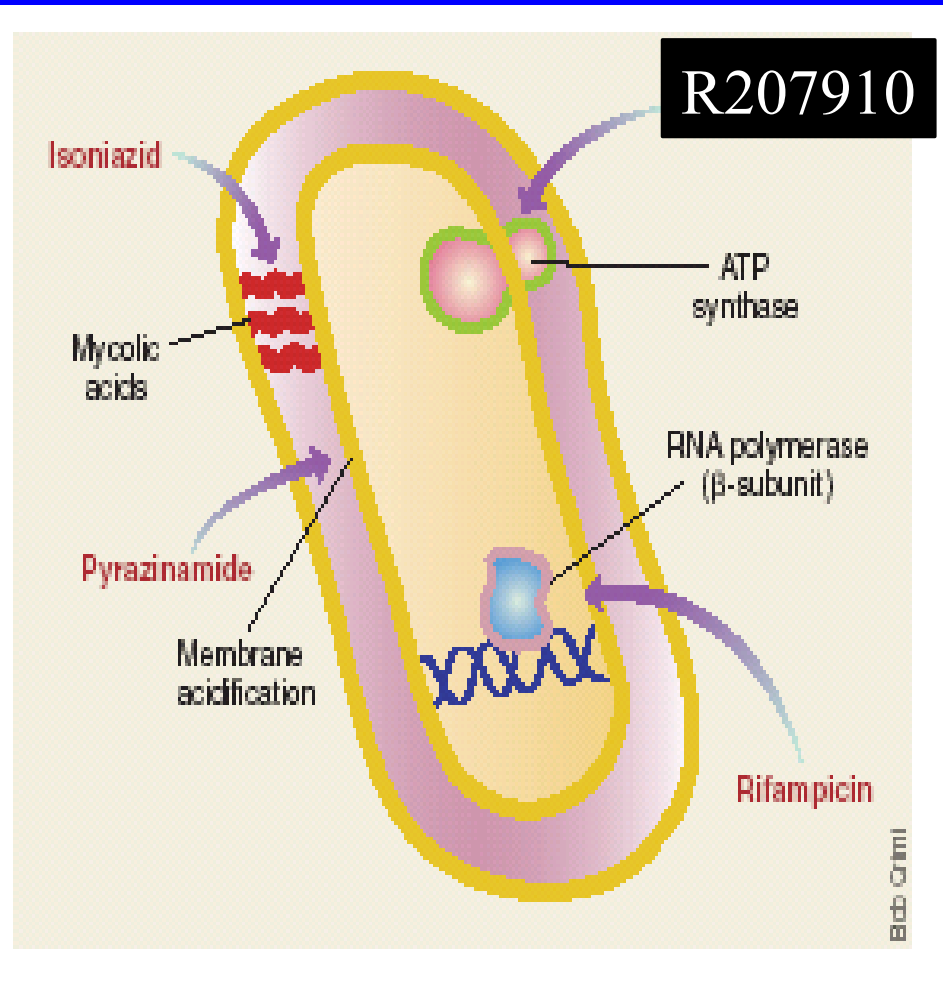
- 4 MDR TB treated by
LZN + thiacetazone + clofazimine (+/- amox-clav)
- Negativation of respiratory sample after 3 months
- 5-24 months : 2 cured,
1 lost of follow up, 1 on tt
- 3 severe anemias leading to blood transfusions
- 2 polynevritis
- 1 pancreatitis

PA-824 : activity in initial phase in mice



In initial phase PA-824 has an activity slightly lower than that of INH

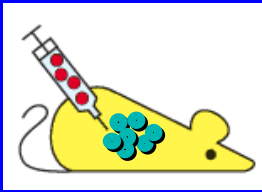
R207910



Janssen (Jonhson & Jonhson)
Pharmaceutical Research and Development)

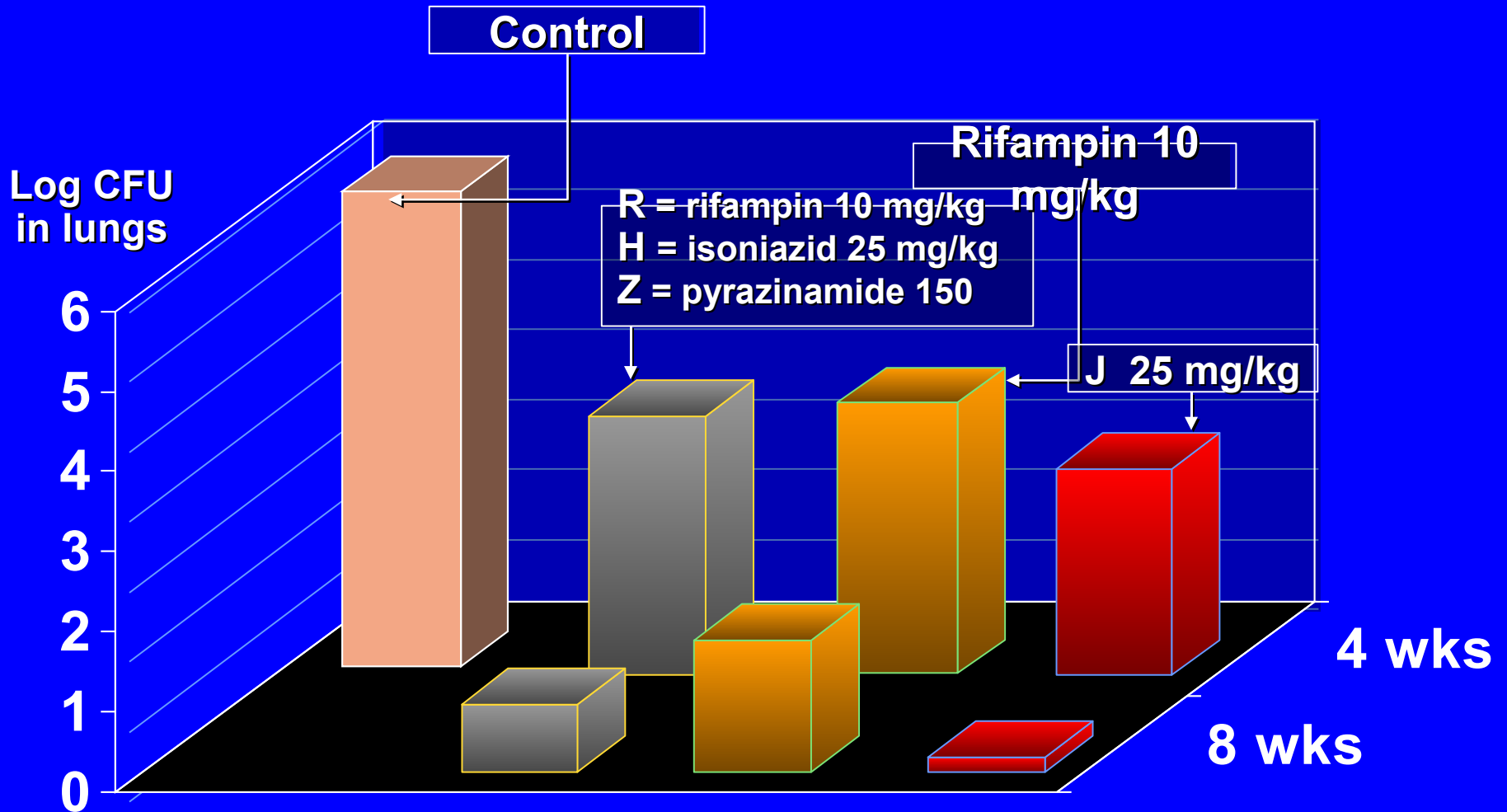
Inhibition of ATP synthase

Andries, Jarlier Science 2005



R207910

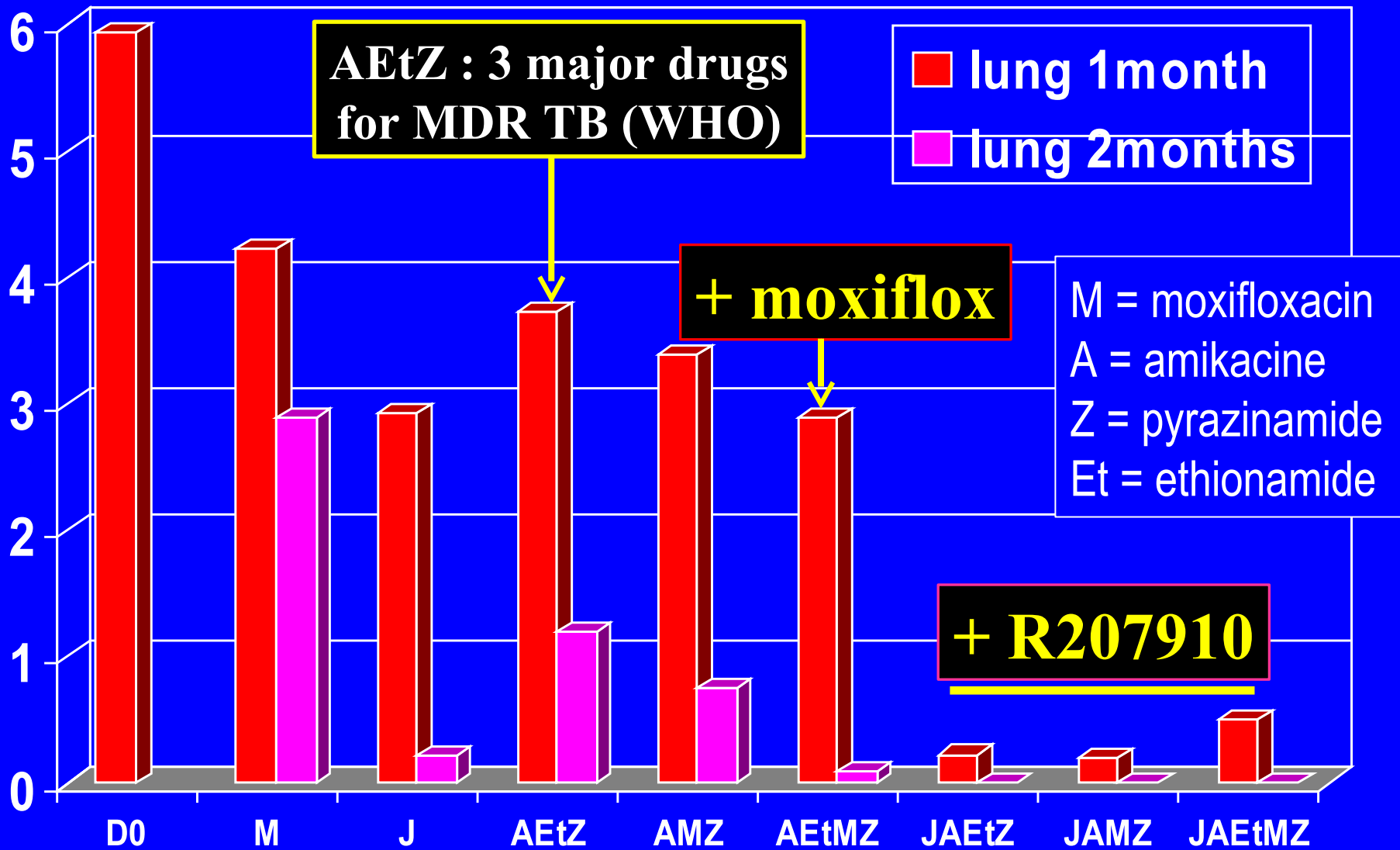
in established TB infection (2 months)



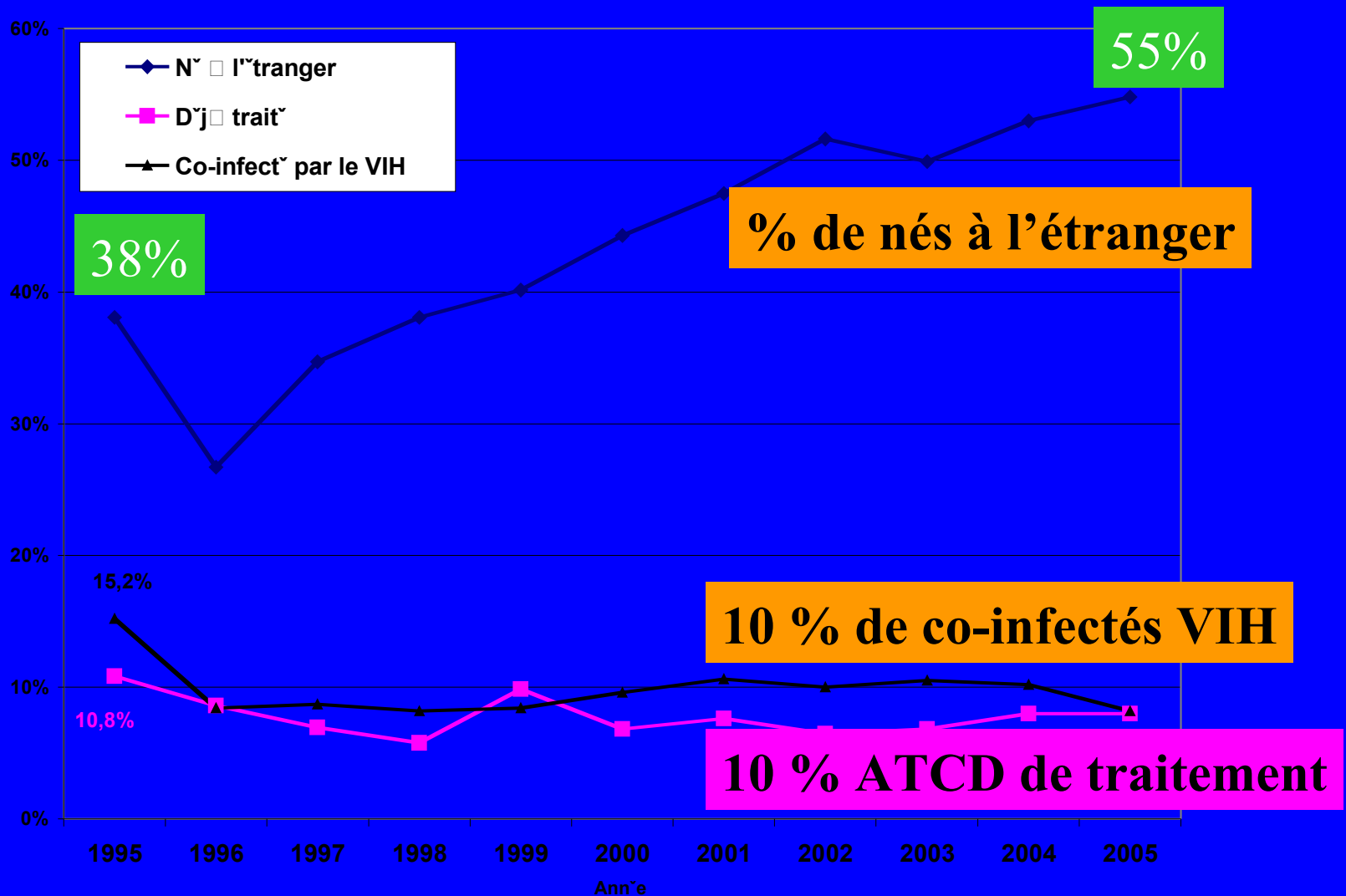
R207910 is more active than rifampicine and as active as rifampicine + isoniazid + pyrazinamide

R207910 in association with 2nd line antituberculous agents (MDR TB)

Log cfu



Réseau Azay-mycobactéries : caractéristiques des cas 1992-2005



Résistance aux antituberculeux 1995-2002

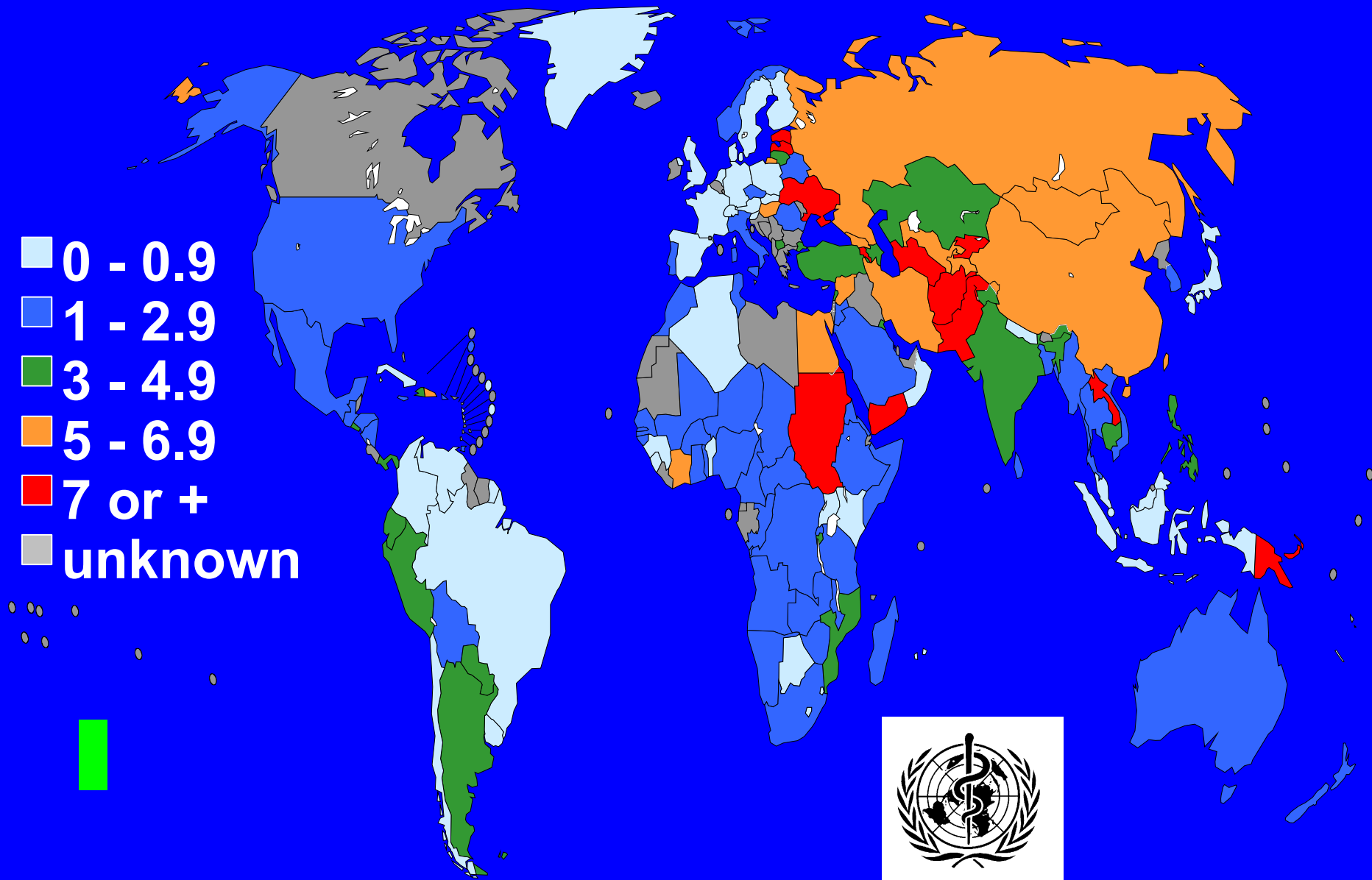
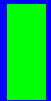
Réseau AZAY (29 laboratoires)
Sur # 1.600 cas culture +/-an

	Nouveaux cas nés en		Déjà traités nés en	
	France	Etranger	France	Etranger
Isoniazide	2 %	7 %	8 %	28 %
Rifampicine*	< 1 %	1 %	6 %	22 %

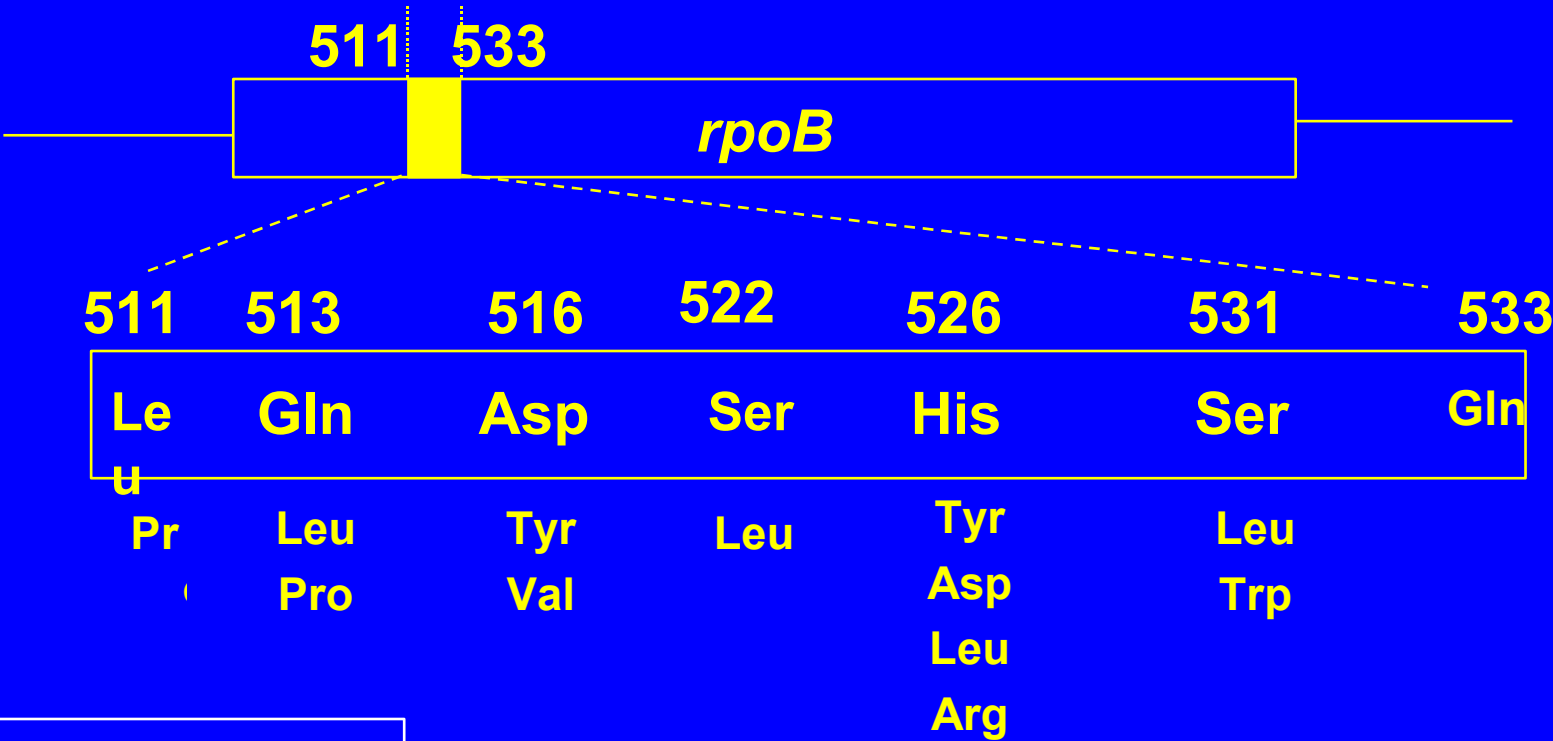
* MDR sauf très rares cas monorésistant rifampicine

% new MDR TB cases in 2000

- 0 - 0.9
- 1 - 2.9
- 3 - 4.9
- 5 - 6.9
- 7 or +
- unknown



Mutations in *rpoB* involved in rifampicine resistance of *Mycobacterium tuberculosis*

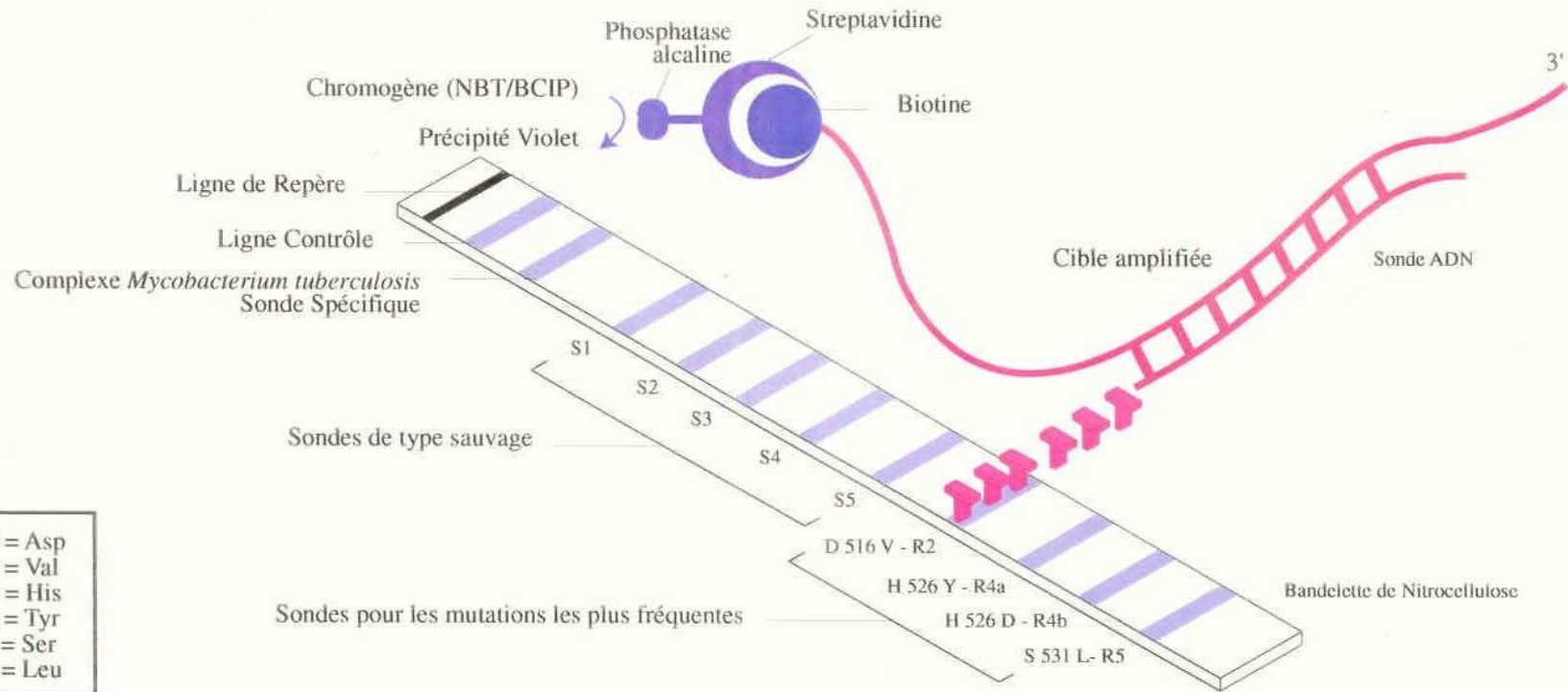


**% mutations in
Rif-R strains
(Musser 1995)**

10%	35%	45%
-----	-----	-----

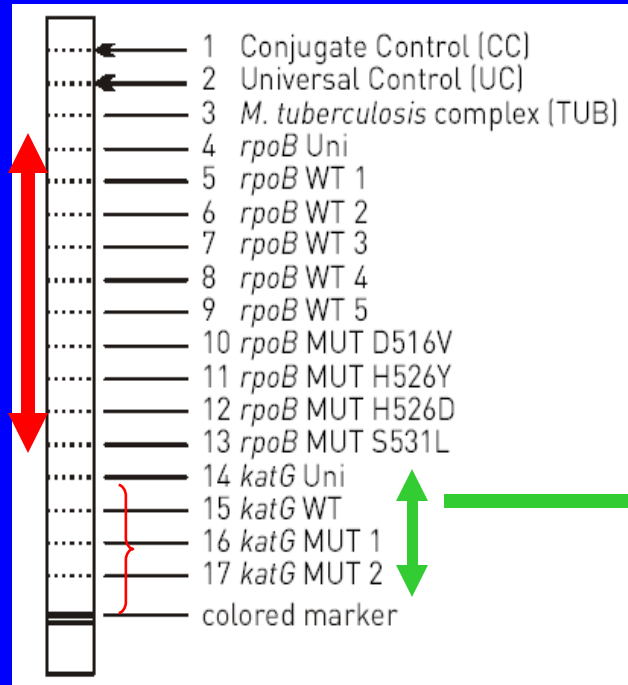
INNO-LiPA - Rif-TB

Résistance à la rifampicine seulement



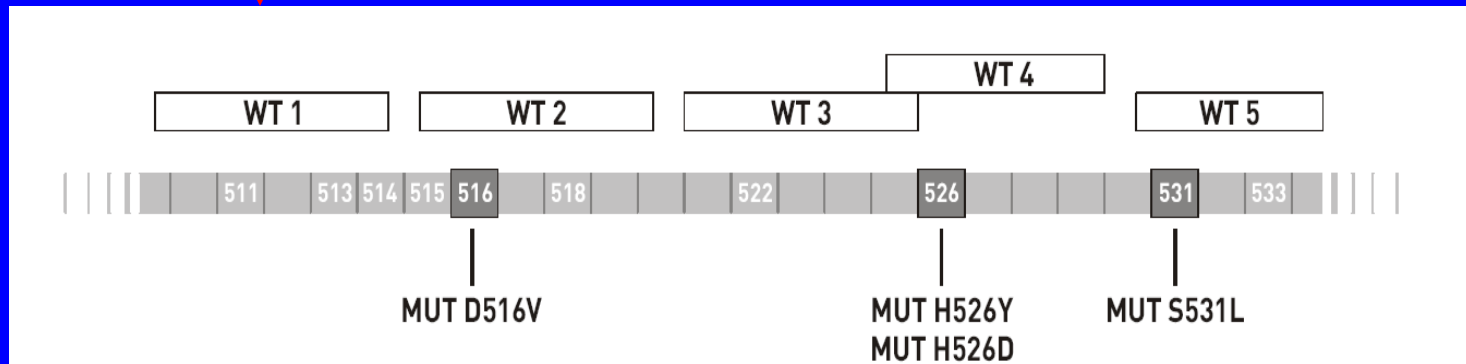
Bandelette MTBDR[®] (Hain Lifescience)

Rifampicine
rpoB



identification Mtb

INH
katG 315



MDR TB en 2004 (WHO)

- **Total 424 000 nouveaux cas**
- **R 1aire : 243 000 cas (2.7 % des cas sans ATCD)**
- **R 2aire : 181 000 cas (18.5% des cas avec ATCD)**
- **Chine, Indes, Russie : 261 000 cas (62% total MDR)**
- **> 10% MDR 1aire** : Estonie (17), Géorgie (16), Azerbaïdjan (15), Moldavie (15), Kazakhstan (14), Ouzbekistan (13), Ukraine (10), Russie (10)
- **5 - 10 % MDR 2aire** : Tadjikistan (9), Lituanie (9), Kirghizstan (8), Biélorussie (7), Rep Dominicaine (7), Arménie (6), Chine (5), Iran (5), Côte Ivoire (5%)

WHO ranked classification of second line antituberculosis drugs according to their effectiveness (1997)

rank		activity
1	AMINOSIDES	Bactericidal
a	Streptomycine	
b	Kanamycine/ Amikacine	
c	Capreomycine	
2	ETHIONAMIDE	Bactericidal
3	PYRAZINAMIDE	Bactericidal acidic pH
4	F. QUINOLONES	Bactericidal
5	ETHAMBUTOL	Bacteriostatic
6	CYCLOSERINE	Bacteriostatic
7	P.A.S.	Bacteriostatic