



« Actualités Thérapeutiques des Infections Respiratoires Basses »

Tuberculose MDR: les nouveaux antibiotiques

RésO-InfectiO-PACA-Est

Mougins

vendredi 5 mai 2017



« Actualités Thérapeutiques des Infections Respiratoires Basses »

Tuberculose MDR et XDR:

- rappels
- groupes Abio A et B et D1 (OMS)

RésO-InfectiO-PACA-Est

Mougins

vendredi 5 mai 2017



Rappels

RR-TB = Résistance à la rifampicine

MDR-TB = Résistances rifampicine+isoniazide

XDR-TB = MDR-TB+ Résistances FQ+Aminosides (\pm autres)



Rappels

2015 = 10,4 millions de TB

- ▶ 1,2 millions (11%) VIH+
- ▶ 1,8 millions (1,4 VIH- + 0,4 VIH+) de décès

WHO. Global tuberculosis report 2016



Rappels

2015 ≈ 580 000 XDR/MDR/RR-TB

- ▶ 100 000 (17%) RR-TB
- ▶ 130 000 (23%) MDR-TB
- ▶ 290 000 (50%) MDR-TB + Résistance FQ ou Aminosalicylates
- ▶ 60 000 (10%) XDR-TB

WHO. Global tuberculosis report 2016



Rappels

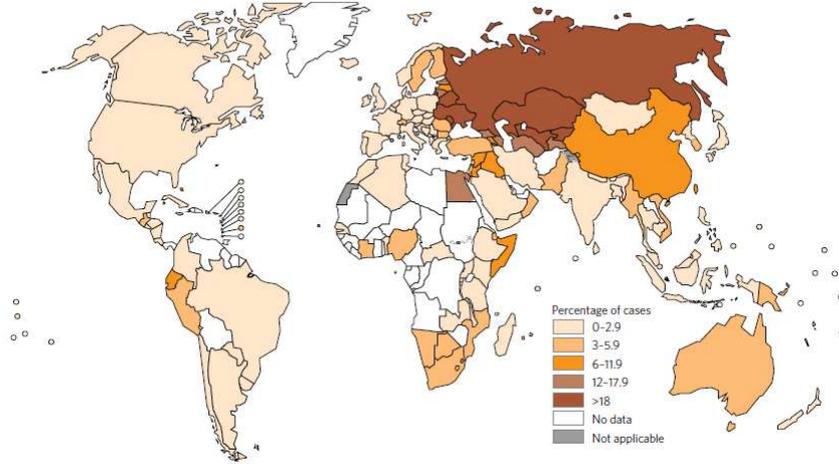
2015 ≈ 580 000 XDR/MDR/RR-TB

- ▶ 250 000 décès (MDR-TB)
- ▶ 125 000 (22%) TT adapté
- ▶ XDR-TB mortalité > 60%

WHO. Global tuberculosis report 2016



Percentage of new TB cases with MDR/RR-TB^a



WHO. Global tuberculosis report 2016



Rappels

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Transmission of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in South Africa

Shah NS. NEJM 2017



Rappels

404 **XDR** de 2011 à 2014

- ▶ 311 (77%) VIH+
- ▶ 280 (69%) XDR-TB transmis, 124 (31%) XDR-TB acquis
- ▶ 71 (18%) contact **intra-hospitalier** avec XDR-TB

Shah NS. NEJM 2017



Rappels

En France ?

2015: 4741 TB dont 3422 formes pulmonaires

Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000 habitants), France entière, 2000-2015



Guthmann JP. BEH 21 mars 2017

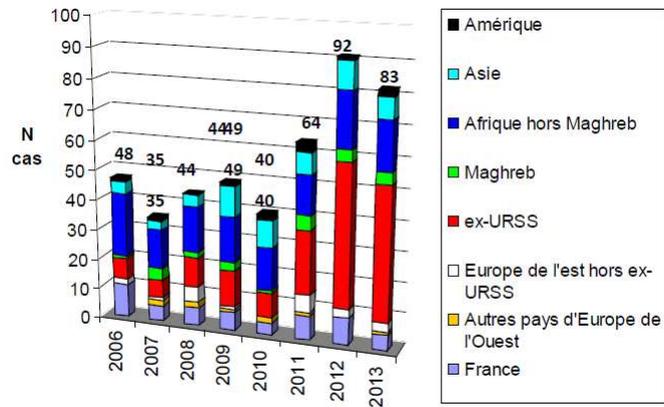
Rappels

XDR/MDR/RR-TB en France

- ▶ ≈ 50 cas/ an jusqu'en 2011
- ▶ ≈ 100 cas/ an depuis 2012
- ▶ 91% nés à l'étranger dont (57% en Europe de l'est)
- ▶ 90% RR-TB (Xpert MTB/RF ®) sont MDR-TB

Robert J. BEH 21 mars 2017

Rappels



HCSP MDR-TB décembre 2014

Rappels

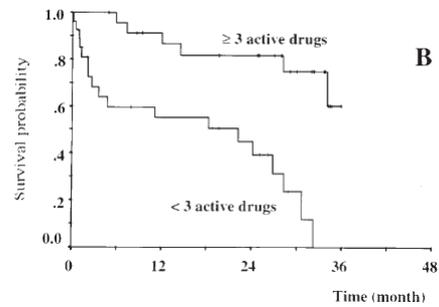
1994 = 51 MDR-TB en France

- ▶ 10 (20%) perdus de vue
- ▶ 24 (47%) d'échec de traitement
- ▶ 17 (33%) d'évolutions favorable à 2 ans



Flament-Saillour M. AJRCCM 1999

Rappels

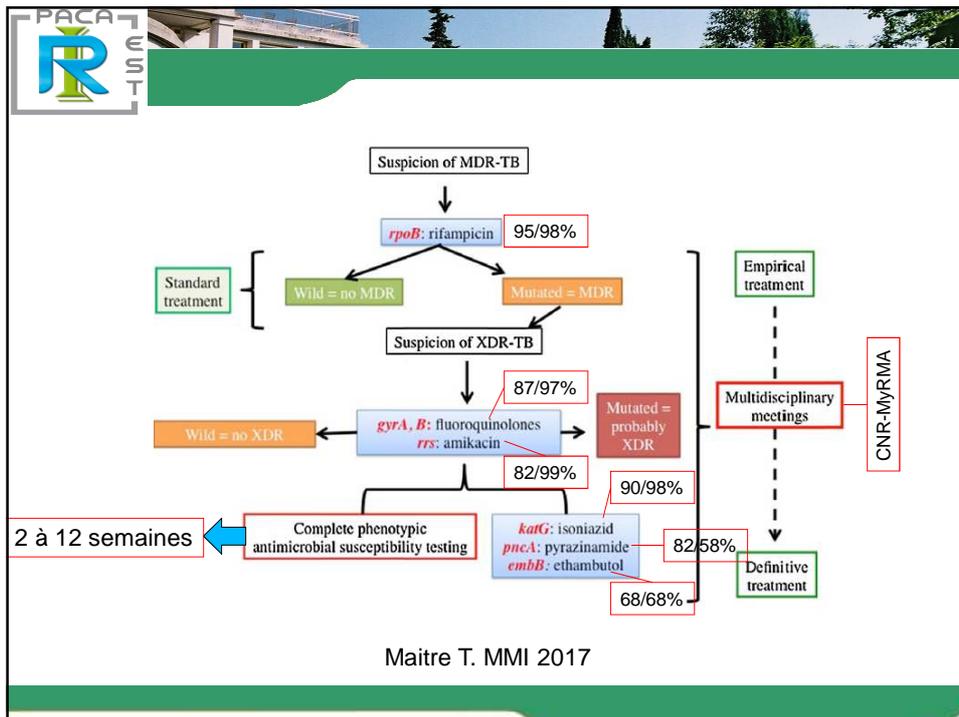


Flament-Saillour M. AJRCCM 1999

Rappels

CNR-MyRMA

- ▶ Centralisation
- ▶ Tests phénotypiques et génotypiques
- ▶ Préconisations TT et durée
- ▶ Recueil toxicités et effets secondaires
- ▶ Evolution des patients



WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis

2016 update

PACA
R
EST

Table 6. Medicines recommended for the treatment of RR-TB and MDR-TB^a

Group A. Fluoroquinolones^b	Levofloxacin	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Gatifloxacin	Gfx
Group B. Second-line injectable agents	Amikacin	Am
	Capreomycin	Cm
	Kanamycin	Km
	(Streptomycin) ^c	(S)
Group C. Other core second-line agents^b	Ethionamide / prothionamide	Eto / Pto
	Cycloserine / terizidone	Cs / Trd
	Linezolid	Lzd
	Clofazimine	Cfz
Group D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	D1 Pyrazinamide	Z
	Ethambutol	E
	High-dose isoniazid	H ^h
	D2 Bedaquiline	Bdq
	Delamanid	Dlm
	D3 p-aminosalicylic acid	PAS
	Imipenem-cilastatin ^d	Ipm
	Meropenem ^d	Mpm
	Amoxicillin-clavulanate ^d	Amx-Clv
	(Thioacetazone) ^e	(T)
	macrolides	

WHO. Treatment guidelines update 2016

- PACA**
R
EST
- FQ**
- ▶ Bactéricide
 - ▶ Biodisponibilité 90%
 - ▶ SNC +
 - ▶ E II et CI : ↑ QTc tendinopathie



FQ

- ▶ Inhibe ADN gyrase
- ▶ R phénotypique (Mfx): 0,25 µg/ml (MGIT960®)
- ▶ R génotypique:
 - *gyrA* (85%)
 - *gyrB* (5 %)
 - efflux, diminution perméabilité



The New England Journal of Medicine

THE TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN TURKEY

KEMAL TAHAOĞLU, M.D., TÜLAY TÖRÜN, M.D., TÜLİN SEVİM, M.D., GÜLİZ ATAÇ, M.D., ALTAN KIR, M.D.,
LEVENT KARASULU, M.D., İPEK ÖZMEN, M.D., AND NILÜFER KAPAKLI, M.D.



- ▶ 158 patients avec MDR-TB (1992-9)
- ▶ TT ant 5,7 en moyenne
- ▶ R à 4,4 TT en moyenne
- ▶ 18 à 24 mois de TT

Tahaoglu K. NEJM 2001



TABLE 1. DRUGS AND DOSES USED IN THE TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS.

Drug	Dose
Pyrazinamide	20–30 mg/kg of body weight daily
Ethambutol	15–25 mg/kg daily
Amikacin, kanamycin, streptomycin, or capreomycin	15 mg/kg (maximal dose, 1 g) 5 days a week
Aminosalicylic acid	12 g daily
Clofazimine	300 mg daily
Amoxicillin–clavulanate	2–4 g daily
Clarithromycin	1000 mg daily
Protonamide	750–1000 mg daily
Cycloserine	750–1000 mg daily
Ofloxacin	400–800 mg daily
Rifabutin	300 mg daily

- ▶ Evolution favorable dans 77% des cas

Tahaoglu K. NEJM 2001

TABLE 4. CHARACTERISTICS OF PATIENTS, TREATMENT REGIMENS, AND DISEASE IN RELATION TO THE OUTCOME.*

VARIABLE	UNSUCCESSFUL OUTCOME (N=37)	SUCCESSFUL OUTCOME (N=121)	P VALUE	LOGISTIC REGRESSION	
				REGRESSION COEFFICIENT	P VALUE
Age (yr)	42±11	36±12	0.008	-0.042	0.013
Sex					
Male	35	102	>0.05	-1.178	0.168
Female	2	19			
Median no. of drugs previously used	6	5	0.048	0.258	0.385
Median no. of drugs to which isolate was resistant	5	4	>0.05	-0.047	0.856
Extensive disease (% of patients)	46	38	>0.05	-0.811	0.084
Median no. of active drugs	5	5	>0.05	0.213	0.503
Median no. of drugs used in study regimen	5	5	>0.05	0.077	0.837
Duration of disease (mo)	70±56	83±90	>0.05	0.006	0.082
Previous use of ofloxacin (% of patients)	57	30	0.004	-1.123	0.005
Inclusion of ofloxacin in study regimen (% of patients)	65	84	0.018	0.978	0.117

*Plus-minus values are means ±SD.

Tahaoglu K. NEJM 2001

Aminosides

- ▶ Bactéricide
- ▶ parentérale
- ▶ SNC +/-
- ▶ E II et CI : néphro et oto-toxicités



Aminosides

- ▶ Inhibe la synthèse protéique
- ▶ R phénotypique (Am): 1 µg/ml (MGIT960®)
- ▶ R génotypique:
 - *rrs* (90%) pour Am



pyrazinamide

- ▶ Bactéricide que pour les BK intracellulaires
- ▶ Biodisponibilité bonne
- ▶ SNC +
- ▶ E II et CI : Hépatotoxicité Goutte Rash



pyrazinamide

- ▶ Mécanisme d'action inconnu
- ▶ R phénotypique: 100 µg/ml (MGIT960®)
- ▶ R génotypique:
 - *pncA* (82%)



éthambutol

- ▶ Bactériostatique (inh incorporation acide mycolique)
- ▶ Biodisponibilité 80%
- ▶ SNC -
- ▶ E II et CI : OPH (névrite optique)



éthambutol

- ▶ Eviter l'émergence de mutation
- ▶ R phénotypique: 5 µg/ml (MGIT960®)
- ▶ R génotypique:
 - *embB* (75%)
 - *embA* (5%)

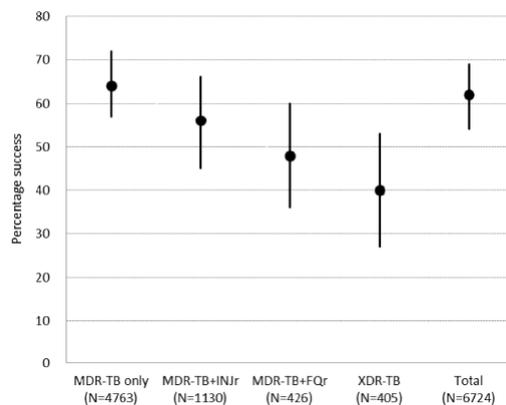


isoniazide

- ▶ Bactéricide
- ▶ Biodisponibilité bonne
- ▶ SNC +/-
- ▶ E II et CI : hépatotoxicité neuropathie (Vit B6)

isoniazide

- ▶ Affecte la synthèse de l'acide mycolique
- ▶ R phénotypique: 0,1 µg/ml (MGIT960®)
- ▶ R génotypique:
 - **katG** (75%) ➔ R haut niveau
 - **promoteur inhA** (15%) ➔ R bas niveau
 - **inhA** (5%)
 - autre (5%)





Schémas thérapeutiques

Schéma long

Schéma court

WHO. Treatment guidelines update 2016



Schémas thérapeutiques

Schéma long = 18 à 24 mois

- ▶ 5 molécules
- ▶ MDR-TB: Z + (1xA + 1xB + 2xC)
ex: 8 Lfx-Km-Eto-Cs-Z / 12 Lfx-Eto-Cs-Z
- ▶ XDR-TB: 2ou3x C + 1x D2 +/- ?x D3

WHO. Treatment guidelines update 2016

PACA R EST

Quality assessment							No. of patients*					Effect estimate: OR (95% CI) adjusted only, serious vs failure or relapse			Quality Importance			
No. of studies	Design	Limitations [†]	Inconsistency [‡]	Indirectness	Imprecision [§]	Other	0-2	3	4	5	6+	0-2	3	4	5	6+	⊕⊕⊕⊕	Critical
Resource use – not measured																		
How many susceptible drugs in total?							0-2	3	4	5	6+	0-2	3	4	5	6+		
16	Serious	No concerns	No concerns	No concerns			325	439	1145	2296	1433	1.0	1.4	2.6	3.9	3.7	⊕⊕⊕⊕	Critical
	analysis											(0.52,0)	(1.94,1)	(2.75,4)	(2.52,6)			
How many susceptible drugs in the initial phase?							0-2	3	4	5	6+	0-2	3	4	5	6+		
10	PD meta-analysis	Very serious [†]	No concerns	No concerns	No concerns		119	163	489	814	812	1.8	1.5	2.3	2.2	2.4	⊕⊕⊕⊕	Critical
												(0.72,4)	(1.33,9)	(1.4,3)	(1.44,1)			
How many susceptible drugs in the continuation phase?							0-2	3	4	5+	6+	0-2	3	4	5+	6+		
10	PD meta-analysis	Very serious [†]	No concerns	No concerns	No concerns		255	351	900	564		1.6	2.1	2.6	2.1		⊕⊕⊕⊕	Critical
												(0.7,4.1)	(1.65,1)	(4.3,3)				

OMS
2011

→ 4 molécules

PACA R EST

Step	Medicines	
	Grouping	Options
1. Add <u>one</u> later-generation fluoroquinolone	A [¶]	Levofloxacin (Lfx) Moxifloxacin (Mfx) Gatifloxacin (Gfx)
2. Add <u>one</u> second-line injectable agent	B	Amikacin (Am) Capreomycin (Cm) Kanamycin (Km) (Streptomycin) (S) ⁺
3. Add <u>two or more</u> second-line agents	C [¶]	Ethionamide/prothionamide (Eto/Pto) Cycloserine/terizidone (Cs/Trd) Linezolid (Lzd) Clotrimazole (Clz)
4. Add pyrazinamide and any other first-line agent (if they can help strengthen the regimen)	D1	Pyrazinamide (Z) Ethambutol (E)
5. Add bedaquiline or delamanid	D2	High-dose isoniazid (H [¶]) Bedaquiline (Bdq) [§] Delamanid (Dlm) [§]
6. Add any of these agents (if the regimen cannot be composed otherwise)	D3	p-aminosalicylic acid (PAS) Imipenem-cilastatin (Ipm-Cln) ^f Meropenem (Mpm) ^f Amoxicillin-clavulanate (Amx-Clv) ^f (Thioacetazone) (T) ^{##}

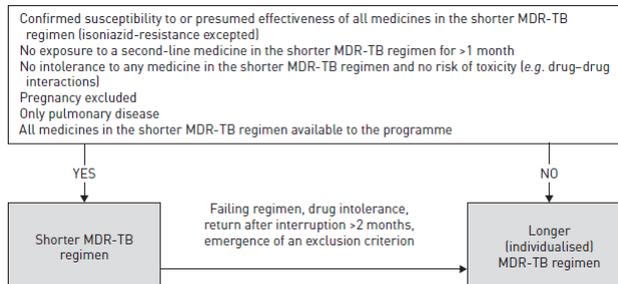
WHO. Treatment guidelines update 2016

Schémas thérapeutiques

Schéma court = 9 à 12 mois

- ▶ Que MDR-TB et avec restrictions
- ▶ 4 à 6 mois phase intensive:
Gfx-Km-Pto-Cfz-Z-E-Hhd
- ▶ 5 mois phase secondaire:
Gfx-Cfz-Z-E-Hhd+/-Pto

WHO. Treatment guidelines update 2016



WHO. Treatment guidelines update 2016



RESISTANCE PATTERN	SHORTER MDR-TB REGIMEN		LONGER MDR-TB REGIMEN	
	N	% (95% CL)	N	% (95% CL)
All cases regardless of pyrazinamide and fluoroquinolone susceptibility	1008/1116	90.3% (87.8%–92.4%)	4033/5850	78.3% (71.2%–84%)
Pyrazinamide resistant; fluoroquinolone resistant	19/28	67.9% (47.6%–84.1%)	81/137	59.1% (50.6%–67.1%)
Pyrazinamide resistant; fluoroquinolone susceptible	90/100	88.8% (47.3%–98.6%)	840/1075	81.4% (71.6%–88.4%)
Pyrazinamide susceptible; fluoroquinolone resistant	12/15	80.0% (50.0%–94.1%)	72/120	64.4% (49.6%–76.9%)
Pyrazinamide susceptible; fluoroquinolone susceptible	121/125	96.8% (77.3%–99.6%)	890/1119	83.5% (75.7%–89.2%)

WHO. Treatment guidelines update 2016



Characteristics of study participants	MDR-TB patients (with or without resistance to FQN or SLI, not XDR)			XDR-TB ¹ patients	All patients
	Standardised treatment	Individualised treatment	Total MDR-TB patients		
EOT outcomes					
Number of studies (cohorts)	17 [23]	33 [38]	50 [61]	15 [15] ¹	53 [64] ¹
Number of participants	5059	9346	14103	730	14833
Success ⁵					
Number	2631	5797	8428	193	8621
% (95%CI) ⁸	52% [50–54]	64% [63–65]	60% [58–61]	26% [23–30]	58% [57–59]
Fail ⁶					
Number	519 ⁷	992	1511	273 ⁹	1784
% (95%CI) ⁸	10% [9–11]	12% [11–13]	11% [10–12]	42% [40–44]	13% [12–14]
Fail/relapse ⁶					
Number	519	1037	1556	273 ⁹	1829
% (95%CI) ⁸	10% [9–11]	13% [12–13]	12% [11–12]	42% [40–44]	13% [12–14]
Death ⁶					
Number	839	646	1485	146	1631
% (95%CI) ⁸	17% [16–18]	8% [7–9]	11% [11–12]	21% [18–25]	12% [11–13]
Lost to follow-up					
Number	1045	1307	2352	98	2450
% (95%CI) ⁸	21% [19–22]	16% [15–16]	18% [17–18]	14% [11–18]	17% [17–18]
All non-success ¹⁰					
Number	2429	3247	5675	537	6212
% (95%CI) ⁸	48% [47–50]	36% [35–37]	39% [40–41]	74% [70–77]	42% [41–43]

Bastos ML. ERJ 2017

PACA
R
EST

Autres

Surveillance toxicité

Rupture transmission

Chirurgie

WHO. Treatment guidelines update 2016

PACA
R
EST

RCP du CNR des Mycobactéries		Médecin référent 1 : RISSO (0618497419)	
Nom : P/		Établissement : HOP ARCHET, Nice	
Prénom : R/		Service : infectiologie	
DN/ Age : 01		Médecin référent 2 : Vandebos	
sexe : M		Établissement : SSR Vence Maison des mineurs	
Type de TB pulmonaire		Service :	
Localisation militaire		Date de première TB : 26/05/2016	
social : SDF		Ethyl/ toxico : toxico	
cas reliés : patient cas contact tuber			
ATCD : O HIV : non	N	HCV : non	HBV : non
Pays de naissance: Russie		en France depuis :	
ANTIBIOGRAMME		Traitement	
date prélèvement : 02/05/2016		Date :	
nature prélèvement : LBA et TG			
souche du cas index			
	Géno	Pheno	26/05/2016
INH	katG S315T InhA S		
RIF	S531L		
EMB	G406A		
PZA	I31S		
SM			
AMK			
KAN	rrs S		
CAP			
OF	gyrA S et gyrB S		
MXF			
ETH	ethA S et ethR S		
PAS			
CYC			
LNZ			
TMC207			
Cl			
AMC/IPM			
AMC/MRP			

HISTOIRE DE LA MALADIE			
<p>Patient cas contact proche (petit amis dans un squat) d'une patiente décédée avec découverte lors de l'autopsie en décembre 2015 volumineuse tuberculose pulmonaire excavée : BK R isoniazide/rifam/Ethambutol/strepto/cicloserine Découverte d'une miliaire sur Radiographie lors de l'enquête autour du cas (génotype au CNR). Cliniquement asymptomatique en dehors d'une asthénie. TDM confirme miliaire hémotogène. Hospitalisé et isolé en infectiologie. TG et fibro aspiration + biopsies multiples non contributives. Avis téléphonique CNR: Rifam + pyrilène + moxiflo + amika + éthionamide à demander en ATU</p> <p>Rupture de stock d'éthionamide: décision de remplacer éthionamide par zyxoid.</p> <p>Initiation du traitement le 26 mai. Les cultures reviennent négatives à 6 semaines.</p> <p>Patient sort du service pour SSR le 18/06/16 sous rifampicine + moxifloxacine + pirilène + linezolid + amikacine en IM.</p>			
1ère RCP	date : 07/07/2016	Discussion / Décision	
Médecins présents CNR N. Veziris L. Raskine F. Mbugari Pneumologie	Bligny D. Marigot Dosages N. Elhelali	Pédiatrie K. Chadelat Infectiologie M. Jaspard	Patient sort du service pour SSR le 18/06/16 sous rifampicine + moxifloxacine + pirilène + linezolid + amikacine en IM. Question: durée et surveillance des différents anti-tuberculeux La suite de la prise en charge sera réalisée par le Dr VANDENBOS en SSR. Proposition : remplacer linezolid par éthionamide, introduire clofazimine, amikacine 3 mois et rifampicine 6 mois. Durée totale au moins 12 mois à ré-évaluer selon réponse thérapeutique et tolérance.
RCP N°	date :	Discussion / Décision	
Médecins présents CNR N. Veziris L. Raskine C. Bernard A. Aubry Pneumologie B. Dautzenberg C. Andrejak	Bligny M. Jachym D. Le Dü SAMU Social B. Rivoire	Pédiatrie K. Chadelat Infectiologie M. Jaspard	





Z + Mfx + Am + Lzd + R

Z + Mfx + Am + ~~Lzd~~ + R + Eto + Cfz

Z + Mfx + Am + Lzd + R + ~~Lzd~~ + Cfz



BIOCHIMIE				
Niveau de référence : Sang				
Lactate-déshydrogénase (LDH)	1094 U/l	(208-378)	↑	CLEFSIS 301
Créatinine	9,2 mg/l	(6,0-11,0)		CLEFSIS 9,2
Poids utilisé dans le calcul :	68,0 kg	(50,0-97,5)		CLEFSIS 67,0
Estimation de la clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft et Gault)	106,7 ml/min	-		CLEFSIS 121,4
Clairance MDRD (caucasien) :	93,4 ml/min/1,73 m ²	-		CLEFSIS 108,2
Clairance CKD-EPI (caucasien) :	107,5 ml/min/1,73 m ²	-		CLEFSIS 116,2
Protéine C-réactive	42,07 mg/l	(+5,00)	↑	CLEFSIS 41,00
BILAN HEPATIQUE				
Niveau de référence : Sang				
	3,5 mg/l	(3,0-12,0)		CLEFSIS 3,2
	6,0 μmol/l	(0,3-20,5)		CLEFSIS -
	2,4 mg/l	(+2,0)		CLEFSIS 1,1
	2,4 μmol/l	(+3,4)		CLEFSIS -
	2,1 mg/l	-		CLEFSIS 2,1
	2,1 μmol/l	-		CLEFSIS -
Phosphatase alcaline	63 U/l	(45-129)		CLEFSIS 63
Transaminase S.G.P.T. (ASAT)	600 U/l	(+38)	↑	CLEFSIS 33
Transaminase S.G.P.T. (ALAT)	218 U/l	(+49)	↑	CLEFSIS 37
Gamma-Glutamyl Transpeptidase (GGT)	21 U/l	(+73)		CLEFSIS 24
BILAN PHOSPHO-CALCIQUE				
Niveau de référence : Sang				
Calcium	86 mg/l	(87-104)	↓	CLEFSIS 93
	2,15 mmol/l	(2,10-2,60)		CLEFSIS -
	-0,27 μU/ml	(0,550-4,760)		CLEFSIS -
INFORMATION				
BIOCHIMIE				
Niveau de référence : Sang				
Lactate-déshydrogénase (LDH)	709 U/l	(208-378)	↑	CLEFSIS 1004
Créatinine	7,4 mg/l	(6,0-11,0)		CLEFSIS 9,3
Poids utilisé dans le calcul :	68,0 kg	(50,0-97,5)		CLEFSIS 67,0
Estimation de la clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft et Gault)	136,3 ml/min	-		CLEFSIS 168,0
Clairance MDRD (caucasien) :	121,0 ml/min/1,73 m ²	-		CLEFSIS 93,6
Clairance CKD-EPI (caucasien) :	121,2 ml/min/1,73 m ²	-		CLEFSIS 107,5
Protéine C-réactive	39,40 mg/l	(+5,00)	↑	CLEFSIS 41,00
BILAN HEPATIQUE				
Niveau de référence : Sang				
Bilirubine totale	1,7 mg/l	(3,0-12,0)	↓	CLEFSIS 3,5
	2,8 μmol/l	(0,3-20,5)	↓	CLEFSIS -
Bilirubine conjuguée	+1,0 mg/l	(+2,0)		CLEFSIS 1,4
	+1,7 μmol/l	(+3,4)		CLEFSIS 2,1
Bilirubine libre calculée	+0,7 mg/l	-		CLEFSIS -
	+1,2 μmol/l	-		CLEFSIS -
Phosphatase alcaline	59 U/l	(45-129)		CLEFSIS 63
Transaminase S.G.P.T. (ASAT)	290 U/l	(+38)	↑	CLEFSIS 300
Transaminase S.G.P.T. (ALAT)	170 U/l	(+49)	↑	CLEFSIS 210
Gamma-Glutamyl Transpeptidase (GGT)	22 U/l	(+73)		CLEFSIS 21
BILAN GASTROINTESTINAL				
Niveau de référence : Sang				
BSP (Brain Natrium Peptide)	49 pg/ml	(+100)		CLEFSIS 09-01-2017 9
* le problème d'un patient dépendant de la BNP est inférieur à 100 pg/ml est possible que le patient présente une insuffisance cardiaque...				
Créatine phosphokinase (CPK)	2766 U/l	(20-204)	↑	CLEFSIS 13-12-2016 59
ELECTROLYTSE				