



Actualités de l'antibiothérapie antituberculeuse des tuberculoses multirésistantes

Pr Nicolas Veziris

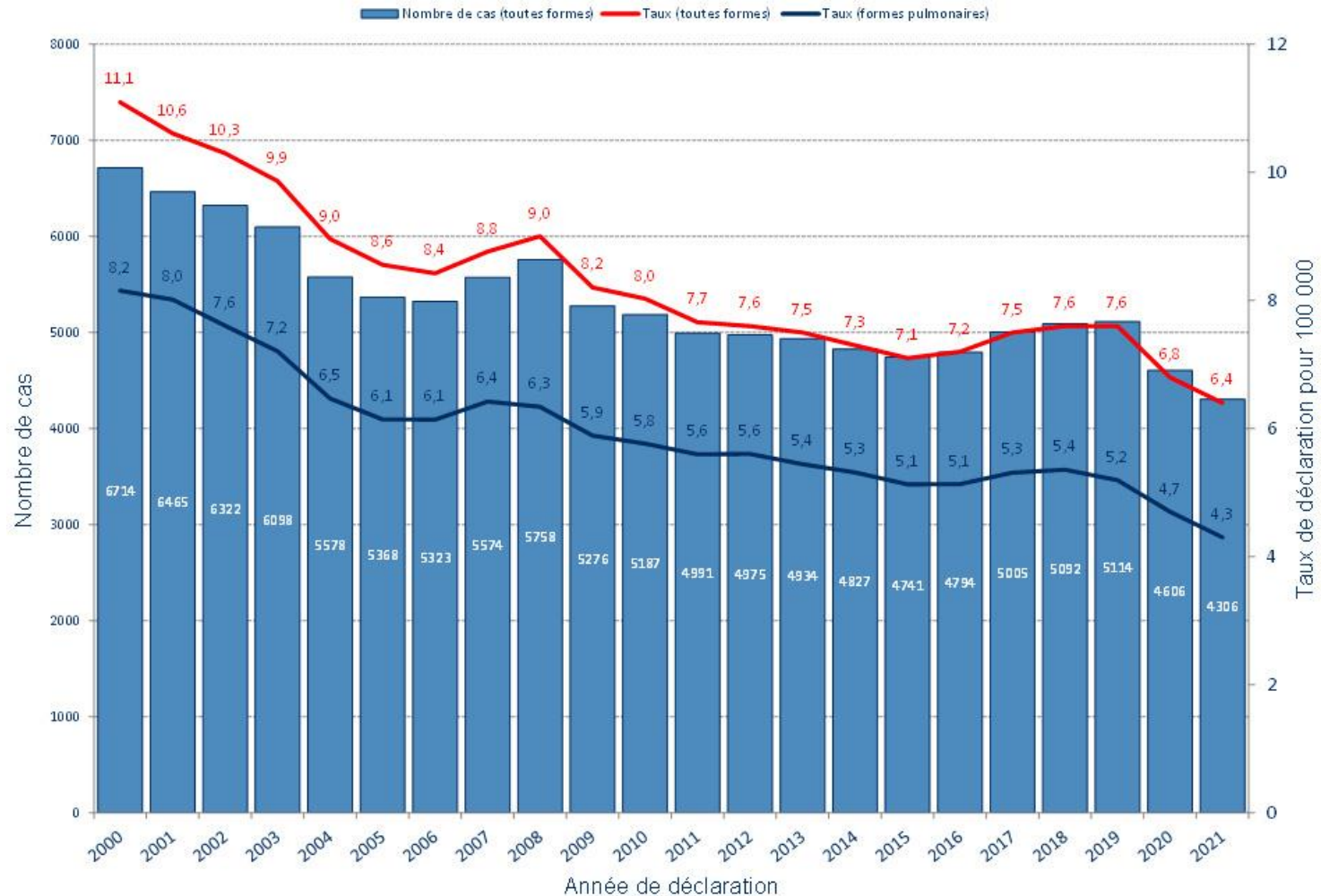
CNR des Mycobactéries, Département de Bactériologie,
Hôpital Saint-Antoine, APHP
CiMi, INSERM, Sorbonne Université

Epidémiologie

Épidémiologie de la tuberculose dans le monde

- 2 milliard d'infectés
- En 2021
 - 10,6 millions de nouveaux cas
 - 8 pays = 2/3 des cas
 - Inde (28%), Indonésie (9,2%), China (7,4%), Philippines (7%), Pakistan (5,8%), Nigéria (4,4%), Bangladesh (3,6%), RDC(2,9%)
 - 1,6 millions de morts

France : pays à faible incidence

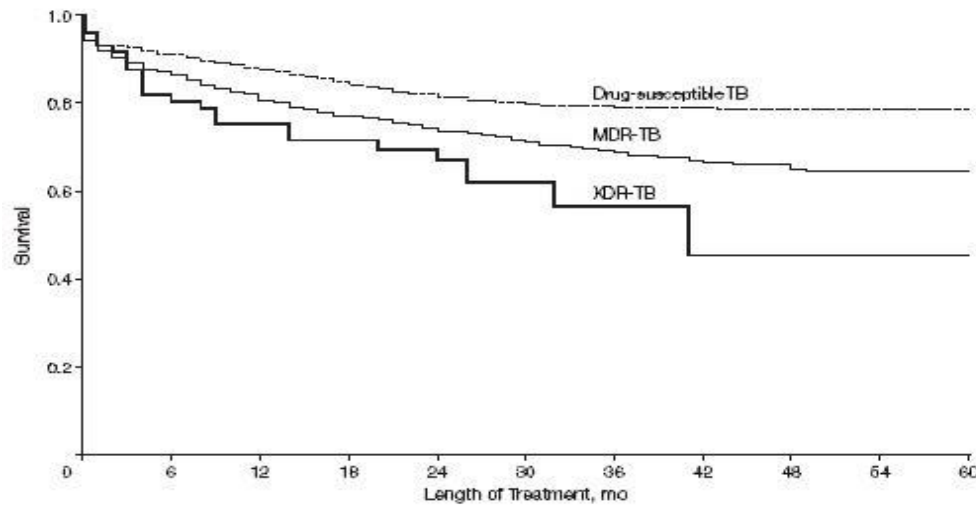


Baisse continue de l'incidence

Résistance aux antituberculeux

- La multirésistance (MDR) de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques est définie par la résistance simultanée à au moins :
 - isoniazide
 - rifampicine
- L'ultrarésistance (XDR) est définie depuis 2021 par la résistance à l'isoniazide et la rifampicine ainsi que
 - Fluoroquinolones et
 - Bédaquiline et/ou linézolide

Pronostic des cas MDR et XDR



TB sensible

TB MDR

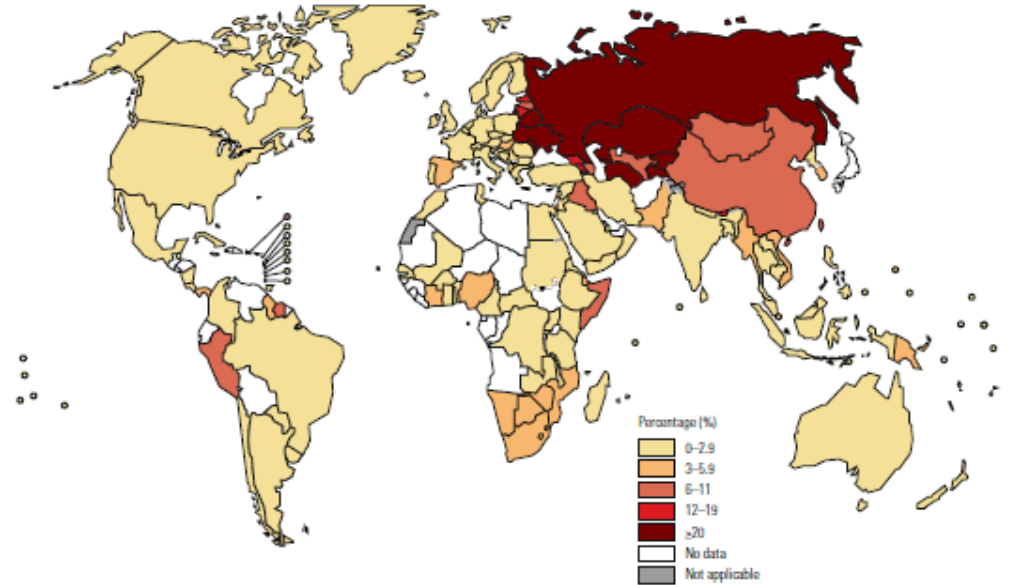
TB XDR

Tuberculose : Multirésistance dans le monde

- Rapport OMS 2020
- Estimation : 465 000 nouveaux cas en 2019
 - Primaire : 3% des nouveaux cas
 - Secondaire : 18% des cas déjà traités
- 10% des cas MDR sont XDR

MDR-TB : % parmi les cas 2005-2020

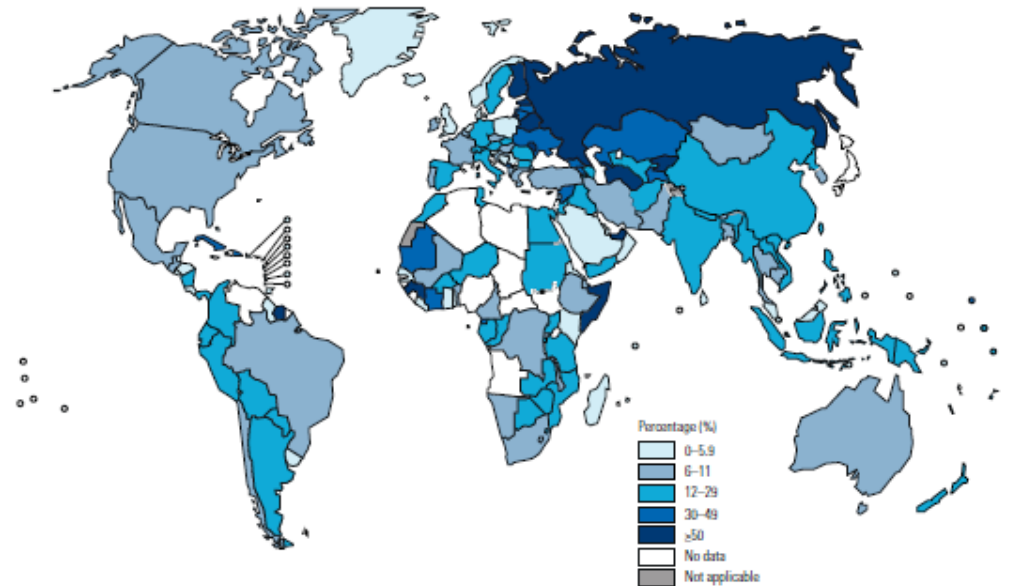
Percentage of new TB cases with MDR/RR-TB^a



^a Percentages are based on the most recent data point for countries with representative data from 2005 to 2020. Model-based estimates for countries without data are not shown. MDR-TB is a subset of RR-TB.

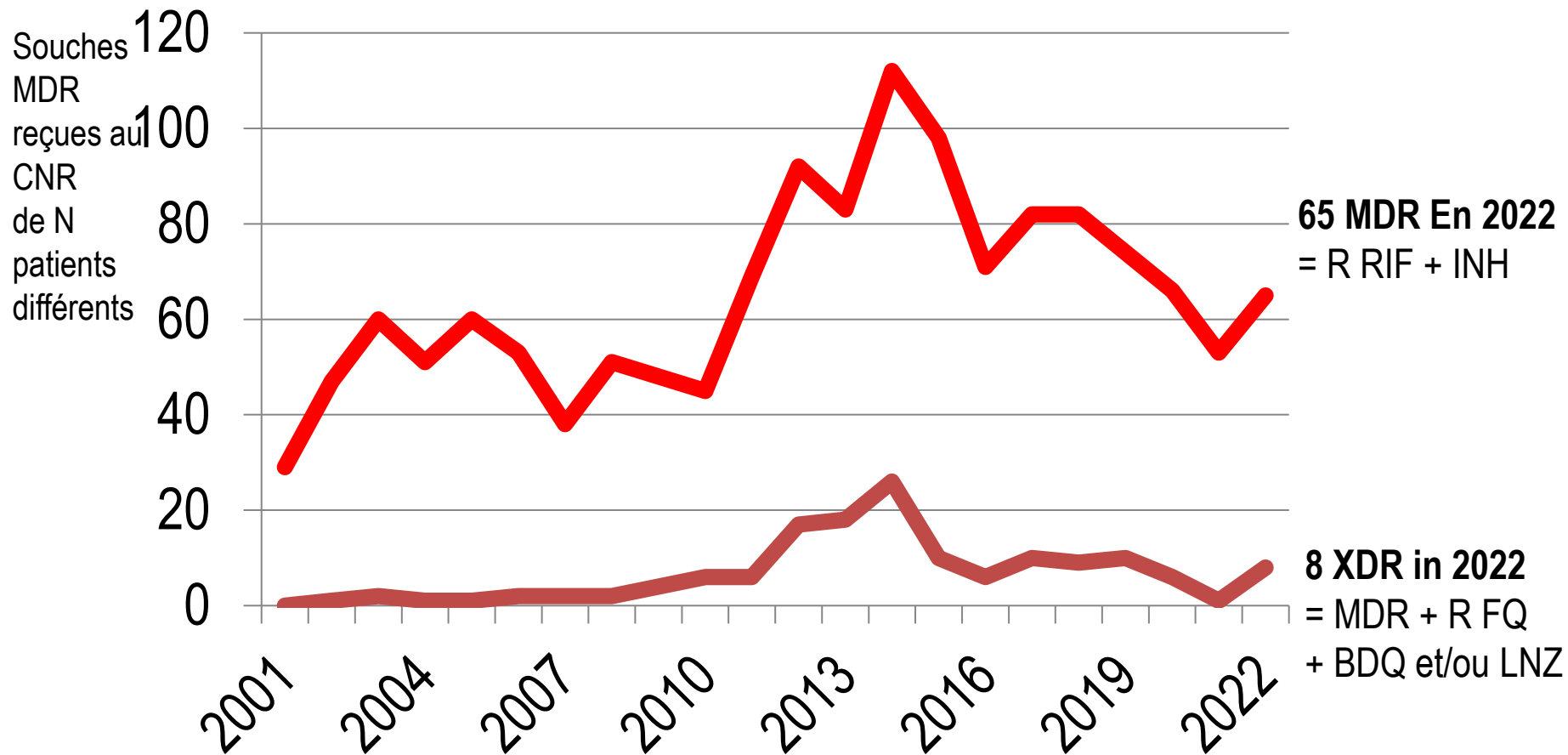
FIG. 4.31

Percentage of previously treated TB cases with MDR/RR-TB^a



^a Percentages are based on the most recent data point for countries with representative data from 2005 to 2020. Model-based estimates for countries without data are not shown.

Evolution nombre MDR et XDR en France

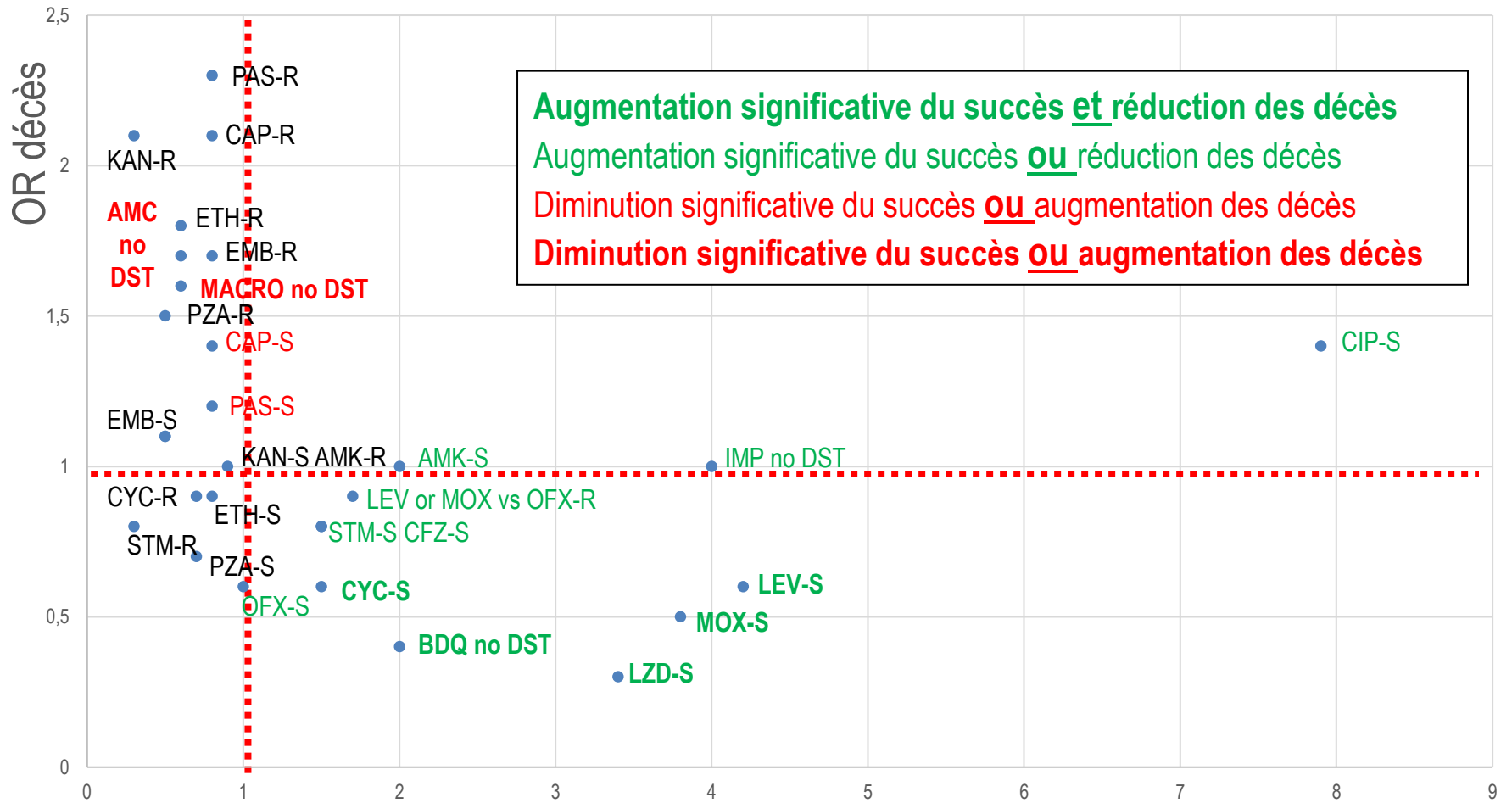


50 à 100 MDR/an
1 à 20 XDR/an

Traitement des tuberculoses MDR et XDR : avant

Impact du traitement antibiotique sur le succès du traitement des TB MDR

Méta-analyse de 12 030 cas de 25 pays



Traitement OMS : ancienne version

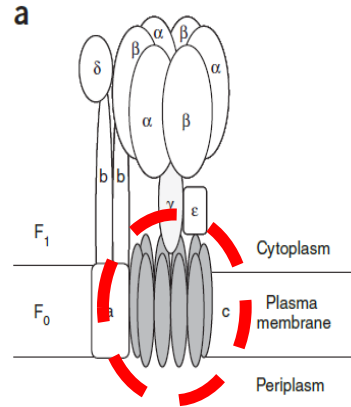
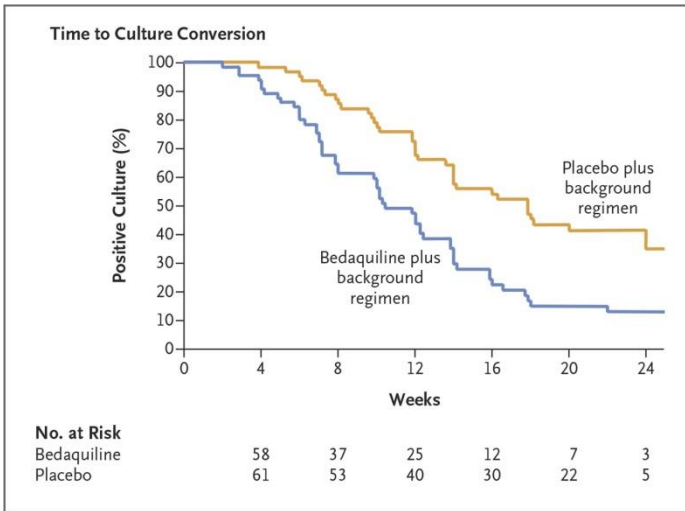
Groups & steps	Medicine	
Group A: Include all three medicines	levofloxacin <i>OR</i>	Lfx
	moxifloxacin	Mfx
	bedaquiline ^{2,3}	Bdq
	linezolid ⁴	Lzd
Group B: Add one or both medicines	clofazimine	Cfz
	cycloserine <i>OR</i>	Cs
	terizidone	Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	ethambutol	E
	delamanid ^{3,5}	Dlm
	pyrazinamide ⁶	Z
	imipenem–cilastatin <i>OR</i>	Ipm–Cln
	meropenem ⁷	Mpm
	amikacin (<i>OR</i> streptomycin) ⁸	Am (S)
	ethionamide <i>OR</i>	Eto
	prothionamide ⁹	Pto
<i>p</i> -aminosalicylic acid ⁹	PAS	

- les 3 molécules du groupe A
et
- au moins 1 du groupe B
 - compléter avec molécules de groupes suivant si <4
- pour 18 à 20 mois
 - 15 à 17 après négativation des cultures

Traitement des tuberculoses MDR et XDR : maintenant

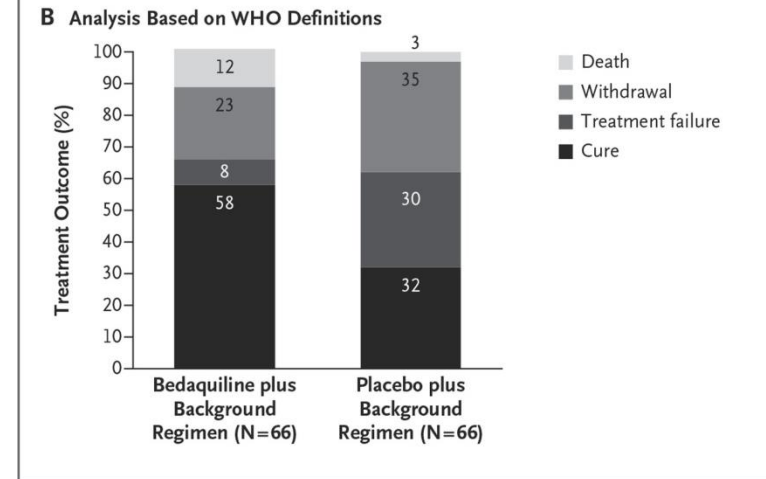
Bédaquiline

Diacon AH N Engl J Med 2014



Inhibiteur ATP synthase
 CMI = 0,01 mg/L
 Pic sérique = 2 à 3 mg/L

Devenir à 2 ans



La Bédaquiline augmente la négativation des cultures à 2 ans quand elle est ajoutée à un traitement de TB MDR

Fin des injectables

- Djeka, Lancet ID 2022
- Afrique du Sud, comparaison traitement à base BDQ (688) ou d'injectables (699)
- Exclusion des patients recevant linézolide, carbapénèmes terizidone ou cyclosérine, délamanide, ou PAS

	BDQ	INJ
échec / rechute	1%	2%
Perdus de vue	6%	12%
décès	24%	28%

Traitement oral à base de BDQ un peu plus efficace qu'un traitement avec injectables (confirmé par essai phase 3 randomisé : Stream 2 Goodall, Lancet 2022)

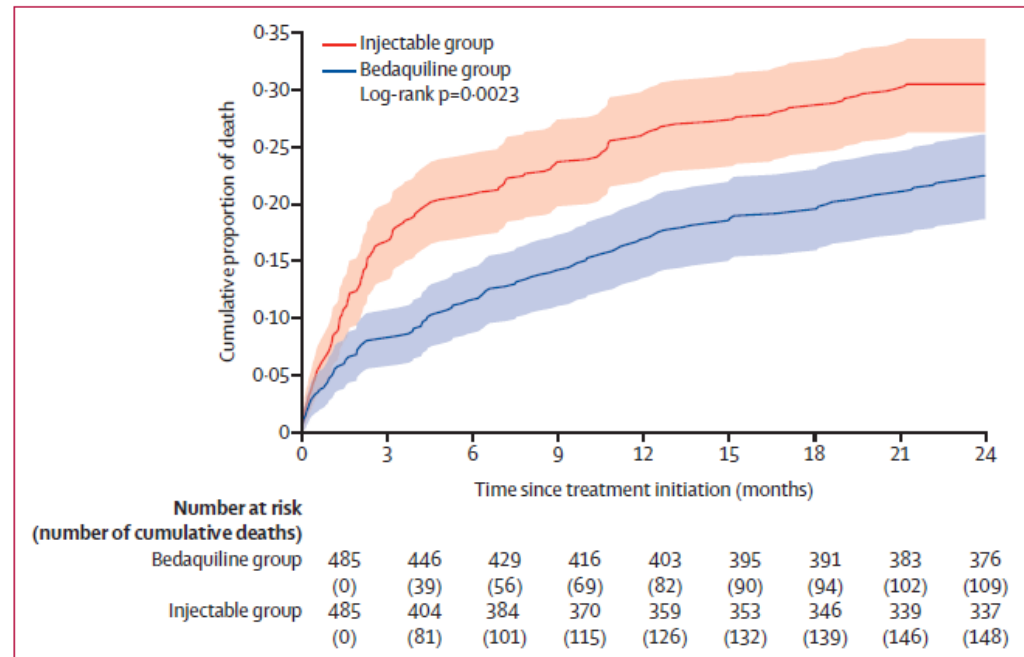
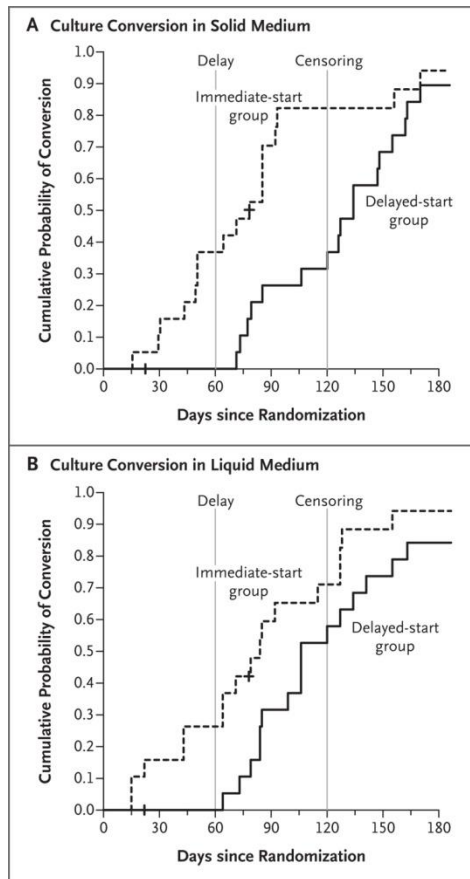


Figure 2: Cumulative proportion of death up to 24 months after treatment initiation in the matched population (n=485 in each treatment group). Shaded regions represent 95% CI.

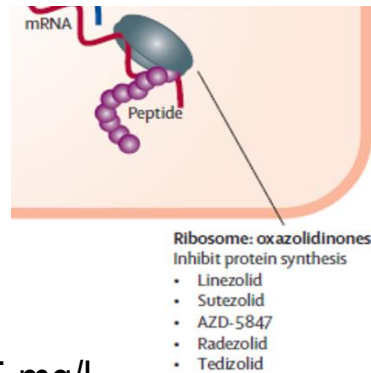
Linézolide

Lee M N Engl J Med 2012

Courbe de Kaplan–Meier de négativation des cultures après la randomisation



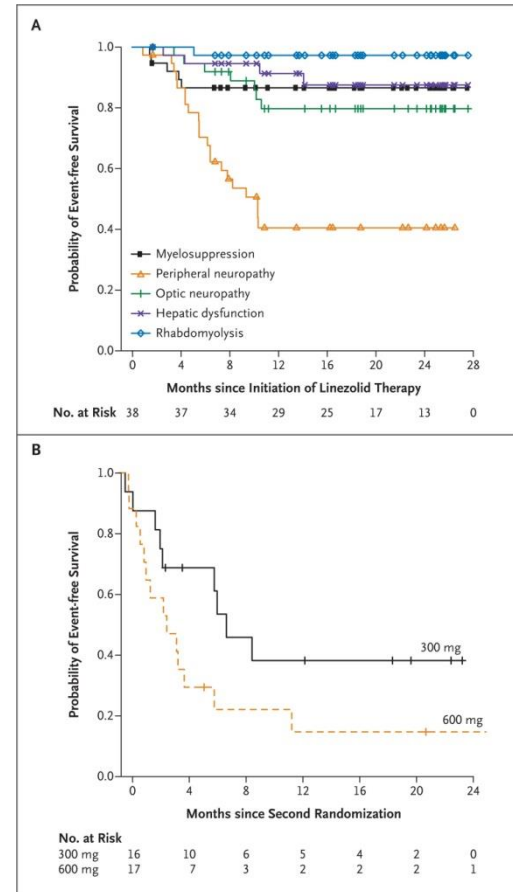
Oxazolidinone



CMI 0,5 mg/l
Pic sérique = 10 à 20 mg/L
Lee, 2012

- Essai randomisé
- 41 cas TB XDR en échec
- Ajout linezolide 600 mg/j immédiatement ou après 2 mois

Probabilité de survie sans toxicité

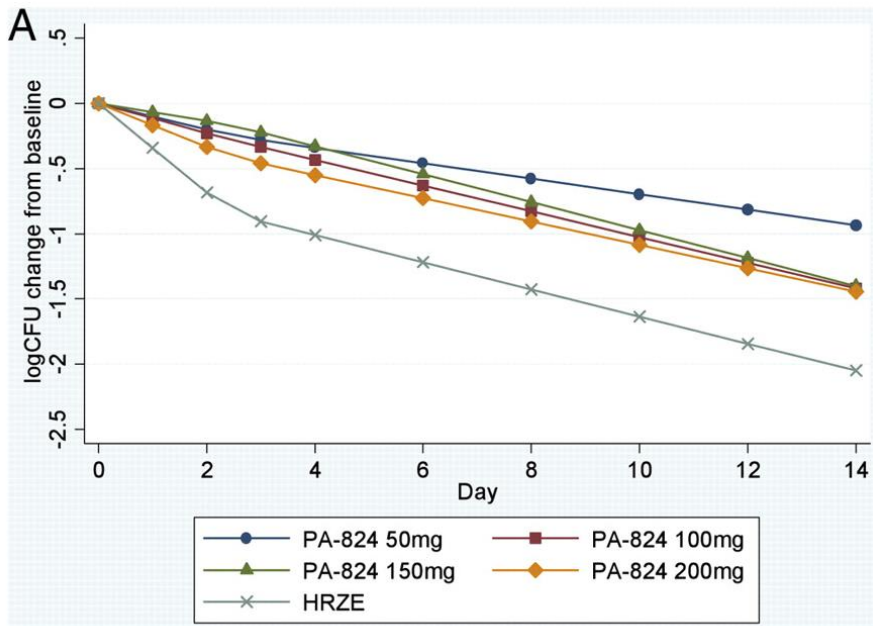


Linézolide augmente la négativation des cultures à 2 mois si il est ajouté à un traitement de fond de TB XDR
Alerte sur la toxicité

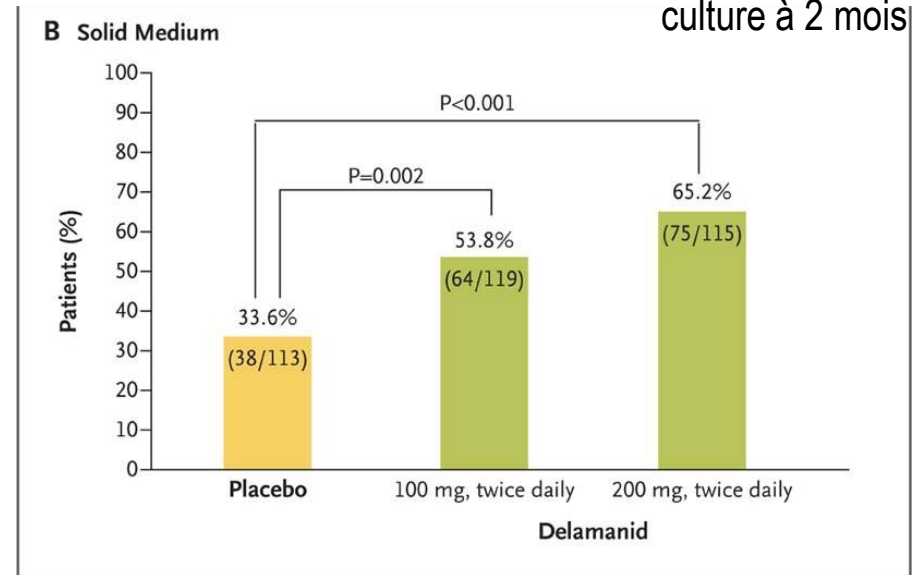
Délamanide, Prétomanide

Inhibition synthèse acides mycoliques / Empoisonnement NO

Diacon AAC 2012



Gler N Engl J Med 2012



Prétomanide et Délamanide actif contre la tuberculose dans des essais de phase 2

Délamanide

von Groote-Bidlingmaier, Lancet Respir Med 2019

	Delamanid plus OBR	Placebo plus OBR	Risk ratio (95% CI)	p value
Primary endpoint				
Days to MGIT sputum culture conversion by 6 months (MITT-MGIT)	51 (29-98)	57 (43-85)	1.17 (0.91-1.51)	0.22
Secondary and exploratory endpoints				
2-month sputum culture conversion (MITT-MGIT)	132/226 (58.4%)	54/101 (53.5%)	1.096 (0.889-1.352)	0.38
6-month sputum culture conversion (MITT-MGIT)	198/226 (87.6%)	87/101 (86.1%)	1.017 (0.927-1.115)	0.71
Sustained sputum culture conversion at month 18 (MITT-MGIT)	180/226 (79.6%)	83/101 (82.2%)	0.969 (0.866-1.084)	0.59
Sustained sputum culture conversion at month 30 (MITT-MGIT)	173/226 (76.5%)	78/101 (77.2%)	0.991 (0.872-1.172)	0.90
Treatment success at month 30 (MITT-MGIT)*	173/226 (76.5%)	78/101 (77.2%)	0.991 (0.872-1.127)	0.90
30-month all-cause mortality (ITT)	18/341 (5.3%)	8/170 (4.7%)	1.122 (0.498-2.527)	0.78
30-month tuberculosis-related mortality (ITT)	9/341 (2.6%)	3/170 (1.8%)	1.496 (0.410-5.453)	0.54
Investigator-assessed favourable end-of-treatment (OBR) outcome (MITT-MGIT)	182/224 (81.3%)	85/101 (84.2%)	0.965 (0.869-1.073)	0.53
Development of resistance to delamanid (ITT)	3/341 (0.9%)	0/170

Data are median number of days (IQR) or n/N (%), unless otherwise indicated. OBR=optimised background regimen. MITT=modified intention-to-treat population. MGIT=BACTEC MGIT 960 system. ITT=intention-to-treat population. *A full list of treatment outcomes is given in the appendix.

Table 2: Primary, secondary, and exploratory endpoints

Pas de différence avec placebo dans cet essai randomisé

Mais pas de différence entre DLM et BDQ dans une étude de cohorte coréenne (Hwang CID 2022)

Nix-TB

- Conradie, NEM 2020
- Afrique du Sud
- Essai ouvert non comparatif
- TB XDR ou MDR en échec ou avec intolérance aux traitements
- 26 semaines de traitement (39 si C+ à 16 semaines)
 - Bédaquiline 400 mg/j pendant 2 semaines puis 200 mgx3/semaine
 - Prétomanide 200 mg/j
 - Linézolide 1200 mg/j
- 71 (65%) XDR
- 38 (35%) MDR

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Value (N= 109)
Median age (range) — yr	35 (17–60)
Male sex — no. (%)	57 (52)
Race — no. (%)†	
Black	83 (76)
Mixed race	25 (23)
White	1 (1)
Median BMI (range)‡	19.7 (12.4–41.1)
HIV-positive — no. (%)	56 (51)
Median time since HIV diagnosis (range) — yr	4.0 (0.2–14.3)
Median CD4 cell count (range) — cells/mm ³ §	343 (55–1023)
Cavities present on chest radiograph — no. (%)	
No	17 (16)
Unilateral	51 (47)
Bilateral	41 (38)
Karnofsky score — no. (%)¶	
100	9 (8)
90	50 (46)
80	29 (27)
70	19 (17)
60	2 (2)
<60	0
Median no. of tuberculosis drugs taken in month before enrollment (range)	7 (3–13)
Median time since original tuberculosis diagnosis (range) — mo	12 (<1–141)

Nix-TB : résultats

Table 2. Primary Efficacy Analysis.*

Outcome	XDR	MDR	Overall
Intention-to-treat population†			
No. of patients	71	38	109
Favorable outcome			
No. of patients	63	35	98
Percent of patients (95% CI)	89 (79–95)	92 (79–98)	90 (83–95)
Unfavorable outcome — no. (%)	8 (11)	3 (8)	11 (10)
Deaths — no.	6	1	7
Withdrawal during treatment — no.	1	0	1
Lost to follow-up after end of treatment — no.	0	1	1
Relapse — no.	1	1	2‡

- Mais...
 - 81% neuropathies périphériques
 - 48% myélosuppressions
 - Seuls 34% patients ont complété les 26 semaines de traitement

Bédaquiline+Linézolide
+Prétonamide
= 90% guérison
TB XDR en 9 mois !
Mais toxique++
→ Zenix

Etudes prospectives trt MDR

Etude	Randomisé?	FQ-R %	Régime	Durée (mois)	Issue TRT ITT modifiée
Practecal TB	O	28%	BPaLM	6	89% (55/62)
		34%	BPaL		77% (46/60)
		26%	BPaLC		81% (52/64)
MDR-END	O	0%	DLLevZ	9	75% (54/72)
NEXT	O	0%	BLZ	6-9	51% (25/49)
BEAT	N	96%	BDLC	6-9	91% (139/153)
Zenix	O	56%	BPaL 1200 26 sem	6	93% (41/44)
		54%	BPaL 1200 9 sem		89% (40/45)
		60%	BPaL 600 26 sem		91% (41/45)
		71%	BPaL 600 9 sem		84% (37/44)
Nix TB	N	71% XDR	BPaL	6-9	92% (98/107)

B : bédaquiline
 C : clofazimine
 L : linézolide
 Le : lévofloxacine
 M : moxifloxacine
 Pa : prétomanide
 D: délamanide
 Z : pyrazinamide

Bédaquiline+Linézolide+Prétonamide/Délamanide+Moxifloxacine
 6-9 mois pour TB MDR/XDR

Bédaquiline : déjà de la résistance

Veziris, ERJ 2017

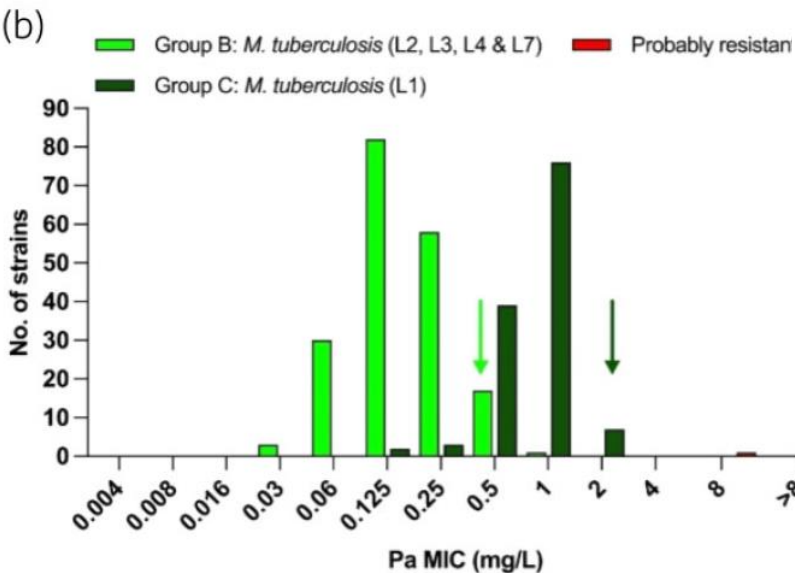
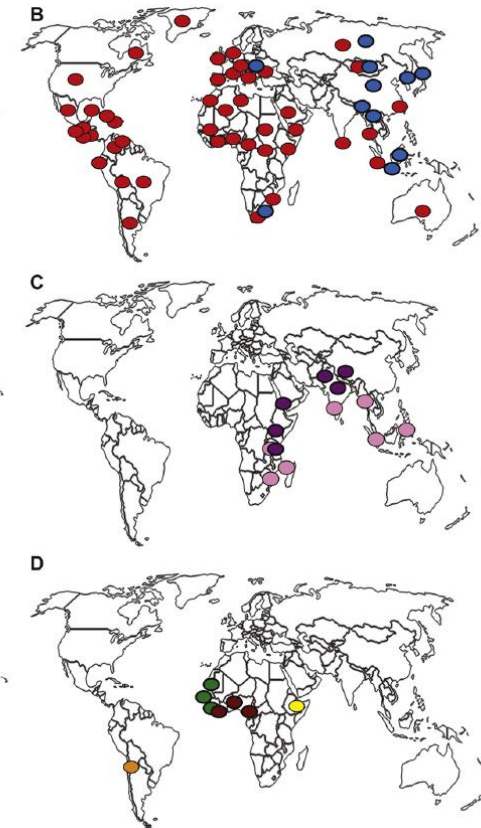
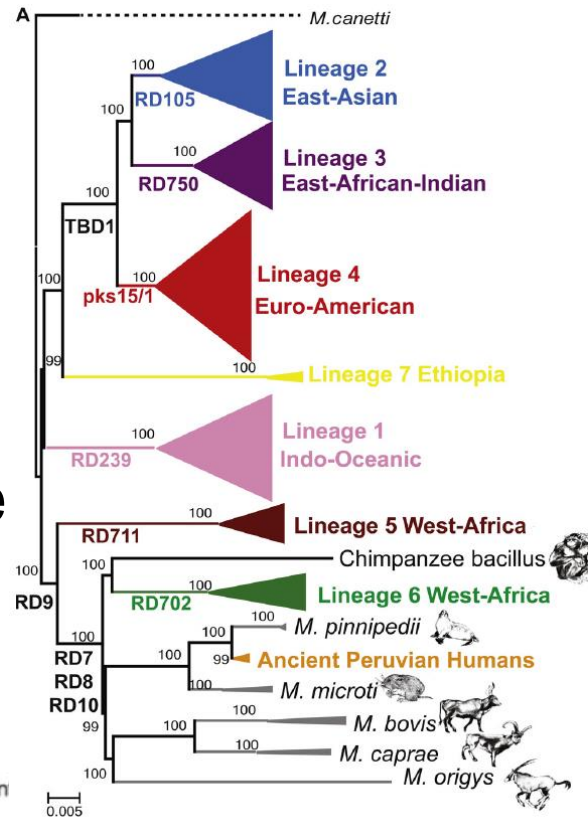
TABLE 1 Characteristics of the four bedaquiline-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains

	Previous treatments	<i>M. tuberculosis</i> strain				
		Lineage	BDQ MIC mg·L ⁻¹	<i>atpE</i>	<i>rv0678</i>	MIRU-VNTR
H37Rv			0.03	WT	WT	
Patient 1	None	Delhi/CAS	0.5	WT	del gg 18-19	242 235 442 244 425 173 344 742
Patient 2	INH, RFB, EMB, PZA, CAP, MXF, LNZ and TER	S	0.5	WT	WT [#]	233 353 212 434 215 133 336 A22
Patient 3	BDQ combined with PZA, ETH, CAP, CYC, PAS and AMC, but only PAS susceptible on DST	Beijing	0.25	WT	ins g140	244 233 352 644 425 153 353 823
Patient 4	INH, RIF, EMB, PZA, SM then KAN, MXF, ETH, CYC and PAS	Beijing	0.015	WT	WT	244 233 352 644 425 173 353 623
	BDQ combined with EMB, PZA, AMK, ETH, LNZ, PAS, CFZ, PAS and IMP/AMC, but only PAS and AMK susceptible on DST		0.25	WT	M139T [†]	244 233 352 644 425 173 353 623

2% de souches-R parmi MDR en France en 2014-2015 :
 1/2 = échecs de traitements mal conduits = résistance secondaire
 1/2 = résistance primaire

Prétomanide : une situation hétérogène

- Bateson, JAC 2022
- CMI prétomanide en MGIT, de 356 souches des différentes lignées circulantes



Lignée 1 moins sensible
que lignées 2 et 4

Données récentes françaises

- Lequerré, ECCMID 2023
 - 40 souches MDR et 10 pré-XDR
 - Octobre 20 - Juin 22

	%R
Bédaquiline	2%
Clofazimine	0%
Linézolide	0%
Délamanide	0%
Prétomanide	0%

Rassurant mais...
Questions autour de
la sensibilité au
délamanide et
prétomanide

OMS : régimes thérapeutiques proposés en 2023

- BPaLM 6 mois
 - chez patients sans exposition préalable (>1mois) à bédaquiline, prétomanide et linézolide
- BPaL
 - en cas de résistance aux fluoroquinolones (pre-XDR-TB)
- A venir
 - Évaluation EBA tédizolide en France
 - Evaluation BPaLM en France
- Prétomanide moins facile d'accès que délamanide
 - Proposition de faire BDLM plutôt que BPaLM
- Attention aux résistances aux nouvelles molécules