

Tuberculoses MDR/XDR

Prise en charge clinique

Dr Nathalie Métivier
Centre Hospitalier de Bligny

XXème Journée Régionale de
Pathologie Infectieuse
1^{er} Octobre 2013

Définitions

- ▶ Tuberculose **Multirésistante** (MDR) = résistance Rifampicine et Isoniazide
- ▶ Tuberculose **Ultrarésistante** (XDR)= résistance à R et H plus Fluoroquinolone et au moins un injectable parmi Amikacine, Kanamycine, Capréomycine

Traitement des tuberculoses MDR et XDR

- ▶ Savoir suspecter une résistance
- ▶ Isoler le patient
- ▶ Instaurer un traitement
- ▶ Gérer les effets secondaires
- ▶ Place de la chirurgie
- ▶ Perspectives d'avenir

Suspecter une résistance (1)

Lors du diagnostic de tuberculose

- ▶ Primaire

 - Origine géographique

 - Antibiogramme du contamineur

- ▶ Secondaire

 - Traitements antérieurs (permettent parfois de prédire l'ABG)

 - Non observance

 - anamnèse exhaustive pour débusquer les "monothérapies efficaces"

Suspecter une résistance (2)

Lorsque l'évolution du patient n'est pas favorable :

- Le patient prend-il bien son traitement?
- Est-ce que l'absorption est correcte?
- Existe-t-il des troubles de la diffusion des antibiotiques ?

➔ Refaire un test génotypique en cas de persistance de positivité des prélèvements à 3 mois.

Diagnostic de résistance

- ▶ Les tests génotypiques font le diagnostic de la résistance.
- ▶ L'absence de mutation n'est pas synonyme de sensibilité.
- ▶ La présence d'une mutation n'entraîne pas toujours une résistance phénotypique.
- ▶ **Les tests phénotypiques font le diagnostic de la résistance et de la sensibilité**
- ▶ L'antibiogramme en milieu solide reste la méthode de référence

Tests de biologie moléculaire

- Mise en évidence de mutations sur les gènes qui codent pour la cible de l'antibiotique :
 - rpoB : Rifampicine : sensibilité 95 à 97 %
 - KatG : Isoniazide (haut niveau) : sensibilité 70 %
 - InhA : Isoniazide (bas niveau), Ethionamide
 - pncA : Pyrazinamide
 - gyrA / B : Fluoroquinolones : sensibilité 95%
 - rrs : Aminosides
 - embB : Ethambutol
 - EthA, EthR : Ethionamide



Isolement des MDR TB

- ▶ Masques FFP2 / EN149
- ▶ Chambre seule, sorties interdites
- ▶ Durée : jusqu'à ce qu'une série d'expectoration soit négative en culture
- ▶ Eduquer le patient et former les équipes aux bonnes pratiques
- ▶ Chambre en pression négative

▶ 17% des patients infectés le sont à partir de contaminateurs dont les expectorations sont négatives au direct

Behr, Lancet 1999; 353 : 444-9

▶ Délais de négativation des expectorations :

- TB sensible 55 j (29-88)
- MDR TB 93 j (49-173)
- XDR TB 183 j (104-344)

N. Shah, JAMA 2008; 300,18 : 2153-2160

Isolement prolongé

Table 5.2 Influence of initial drug resistance on smear conversion

	<i>n</i>	<i>AFB-negative, % of total examined at 2 months</i>
Initial resistance group at start of 2EHRZ/6HT regimen		
Pan-susceptible	1201	82
H combinations except MDR	95	81
MDR	11	27
Initial resistance group at start of 2SEHRZ/1EHRZ/5(EHR) ₃ regimen		
Pan-susceptible	460	90
H combinations except MDR	300	89
MDR	147	39

Source: Data courtesy of Damien Foundation Bangladesh.

Principes généraux de traitement

- ▶ Basés sur les résultats de la Biologie Moléculaire et de l'Antibiogramme de première ligne, l'anamnèse des traitements antérieurs.
- ▶ TT empirique en attendant l'ATBgramme de 2° ligne
→ ne pas sélectionner de résistance supplémentaire .
- ▶ Ne jamais ajouter un médicament seul à un protocole thérapeutique inefficace.
- ▶ Au moins 3 médicaments que le patient n'a jamais reçu.
- ▶ Etablissement d'un projet thérapeutique par un staff d'experts.
- ▶ Réévaluation du traitement en fonction de l'Antibiogramme définitif et des effets secondaires.

Quels traitements ?

Antituberculeux : classification OMS

Désignations abrégées des antituberculeux

GRUPE	DESCRIPTION	MÉDICAMENT	ABRÉVIATION
1	Antituberculeux oraux de première intention	isoniazid rifampicine éthambutol pyrazinamide rifabutine	H R E Z Rfb
2	Antituberculeux injectables	kanamycine amikacine capréomycine streptomycine	Km Amk Cm S
3	Fluoroquinolones	lévofloxacine moxifloxacine ofloxacine	Lfx Mfx Ofx
4	Antituberculeux oraux bactériostatiques de deuxième intention	éthionamide protionamide cyclosérine térizone acide para-aminosalicylique	Eto Pto Cs Trd PAS
5	Antituberculeux dont l'efficacité ou le rôle n'est pas clair dans le traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants (non recommandés par l'OMS pour une utilisation systématique chez les patients atteints de tuberculose à bacilles multirésistants)	clofazimine linézolide amoxicilline/clavulanate thioacétazone clarithromycine imipénème	Cfz Lzd Amx/Clv Thz Clr Ipm

Recommandations

- ▶ Au moins 4 médicaments de 2^o ligne auxquels la souche est sensible
- ▶ Groupe 1 : si possible garder pyrazinamide pendant la phase initiale. Place de l'éthambutol est mal définie.
- ▶ Un injectable
- ▶ Fluoroquinolones de dernière génération
- ▶ Compléter avec groupe 4 en particulier Ethionamide et Cyclosérine ou PAS si Cyclosérine R enfin groupe 5
- ▶ Traitement total : 20 mois minimum

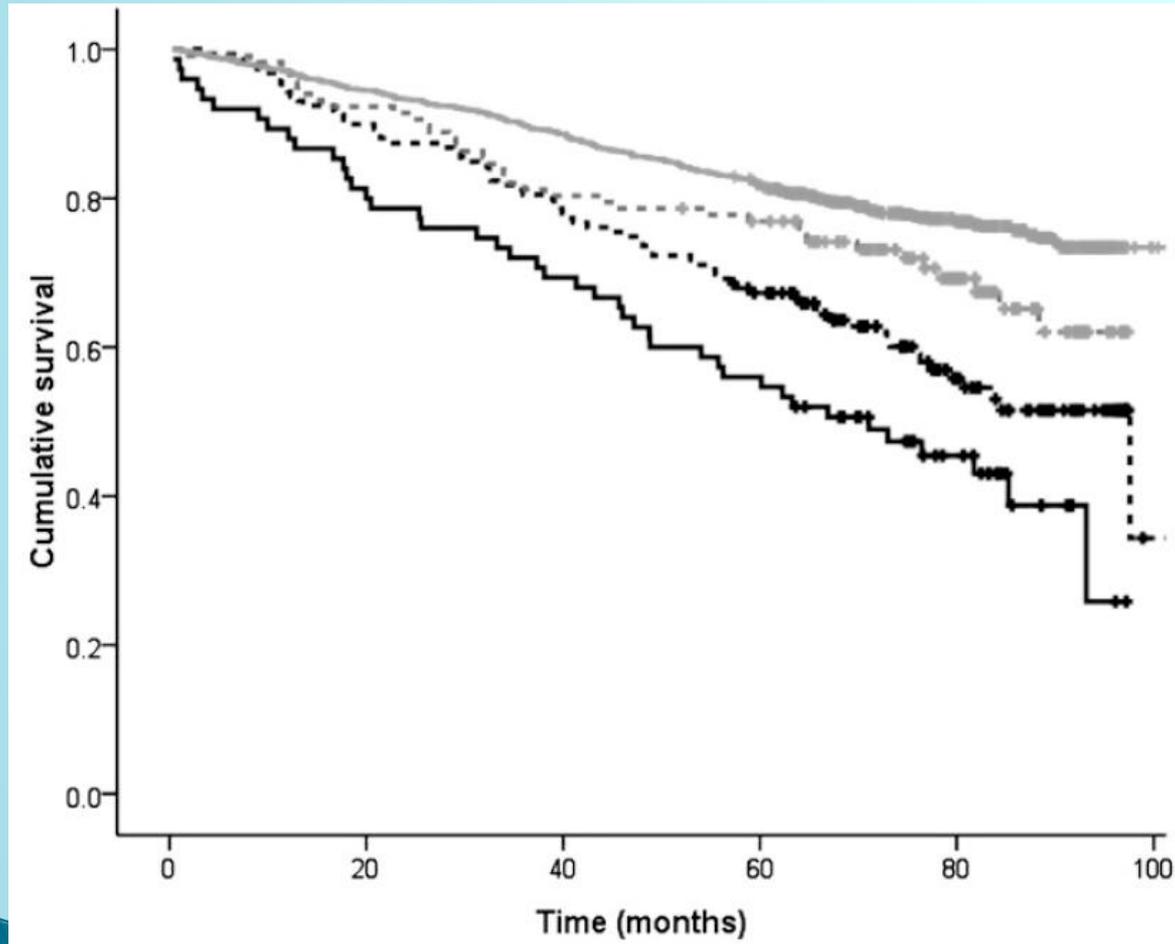
Groupe 2 : injectables

- ▶ Aminosides
 - Streptomycine 40% des souches MDR sont résistantes
→ classée dans le groupe 1
 - Amikacine, Kanamycine : résistances croisées fréquentes (mais pas avec la streptomycine)
- ▶ Polypeptides
 - Capréomycine (ATU), Viomycine
- ▶ Pas de supériorité entre Kanamycine, Amikacine et Capréomycine
- ▶ Dose de 15 mg/kg à ajuster aux dosages sériques pic (20 à 30 mg/l) et résiduel
- ▶ Toxicité rénale et auditive
- ▶ Durée de la phase initiale : 8 mois (à discuter au cas par cas) dont 4 mois après négativation des cultures; fonction de la sensibilité ou non aux FQ et au temps de négativation des expectorations en culture.

Groupe 3 : fluoroquinolones

- ▶ FQ dernière génération :
 - Moxifloxacin e a les CMI les plus basses sur le BK, poso :400mg/j
 - Levofloxacin e : 750 à 1000 mg/j
 - Gatifloxacin e (pb de tolérance glycémique)
- ▶ Pas de résistance croisée avec les autres groupes de l'OMS
- ▶ Pas de résistance croisée systématique : certaines souches résistantes à l'ofloxacin e restent sensibles à la Mfx ou Lfx double dose. (Cheng AFB, AAC 2004)
- ▶ Résistance :
 - peut-être acquise en moins de 1sem de tt*
 - Prescription de + de 10 jours dans les 2 mois précédent le dg de TB : 20,8% de souche résistantes**
 - Mécanismes
 - mutation au niveau de l'ADN gyrase (gyrA, gyr B)
 - mutation au niveau de la topo-isomérase IV ?

Fluoroquinolone: traitement majeur de 2^{ème} ligne



TB MDR

TB MDR + Aminocyclitol R

TB MDR + FQ R

TB XDR

Kim et Al, AJRCCM
2010

Fluoroquinolones : Tolérance

- ▶ Effets secondaires: tendinopathie, arthralgies, troubles digestifs, céphalée, anxiété, syndrome confusionnel, hépatite, diarrhée, allongement QT à l'ECG
- ▶ Moadebi* méta analyse : sur 1564 patients pas de différence sur les effets secondaires entre les groupes (9% vs 11%) recevant ou non des FQ.
- ▶ Valerio** : 19 patients , 6 mois de Moxifloxacine , pas d'effet secondaire majeur

*drug 2007

**J of Chemother 2003

Groupe 4 : Ethionamide

- ▶ Résistance
 - croisée avec R de bas niveau à l'Isoniazide (mutation InhA)
- ▶ Posologie 15-20 mg/kg/j, commencer à 250 mg puis augmentation progressive en fonction de la tolérance.
- ▶ Supplémentation en B6 recommandée
- ▶ ATU nominative

Groupe 4 : Ethionamide

effets secondaires

- ▶ cytolyse, nausées, vomissements, diarrhée, réactions d'hypersensibilité, polynévrite des MI, NORB , céphalées, troubles de l'humeur
- ▶ Hypothyroïdie : 21% des patients , réversible à l'arrêt du traitement en 4 à 6 semaines.

Dutta IJTL D 2012

- ▶ Potentialisation des effets secondaires de la Cyclosérine (neurotoxicité) et du PAS (hépatotoxicité, dysthyroïdie)
- ▶ Supplémentation en B6 recommandée
- ▶ ATU nominative

Groupe 4 : Cyclosérine

- ▶ Bactériostatique
- ▶ Pas de résistance croisée avec les autres antituberculeux
- ▶ Posologie: 10-15mg/kg/j en dehors des repas, augmentation progressive 250 mg/j pdt une sem, puis 500 mg/j
- ▶ Dosages sanguins
 - pic à T 4h 15-30mg/l
 - résiduelle <5mg/l
- ▶ Effets secondaires : Délire, dépression, vertiges, céphalées, somnolence, myoclonies, crises convulsives, fièvre, rash.
- ▶ Supplémentation en B6 recommandée
- ▶ ATU nominative

Groupe 4 : Acide Para aminosalicylique

- ▶ Bactériostatique, absorption orale incomplète, diffusion dans tout l'organisme avec très faible passage dans le LCR
- ▶ Posologie 150mg/kg/j en une, 2 à 3 prises pendant les repas
- ▶ Elimination rénale, limitation de l'utilisation si IR sévère car risque d'acidose.
- ▶ Effets secondaires : épigastralgies, diarrhée, nausées, vomissements, hypothyroïdie, hépatite, hypersensibilité, toxicité hématologique, risque d'AH si déficit en G6PD.
- ▶ ATU de cohorte

Groupe 5 : ce qu'il reste...

Linézolide

- ▶ Oxazolidinone
- ▶ Pas de résistance croisée avec autres antituberculeux
- ▶ Deux méta analyses* récentes : taux de succès $\approx 70\%$ dans le TT des tuberculoses résistantes avec schéma incluant le linézolide
- ▶ CMI 1- 4 mg/l
- ▶ Posologie : 600mg/j mieux tolérée que 1200mg/j initialement préconisée avec efficacité comparable**
- ▶ Effets secondaires (41% des cas***): anémie, thrombopénie, pancytopénie, polynévrite des MI, NORB, céphalée, diarrhée, nausées, candidose, acidose lactique, pancréatite, cytolyse
- ▶ Surveillance étroite hématologique et neurologique

*Cox H, IJTL D 2012; Jacobson KR, Clin Infect Dis 2010.

** Jan-Willem C.Affenaar, Clin pharmacokinet 2010; Eur Resp J 2009; Won-Jung Koh, JAC 2009

***G.B. Migliori, ERJ 2009

Lamprène

- ▶ Activité in vitro et in vivo sur *M. tuberculosis*.

XU Clin Microbiol Infect 2011

- ▶ 100 mg/j pendant un repas.

- ▶ Utilisation dans schémas thérapeutiques courts au Bangladesh :
taux de réussite de 90%

Van Deun A, Am J Respir Crit Care Med 2010

- ▶ Etude récente sur des nouveaux schémas thérapeutiques :
supériorité des schémas avec Cfz.

→ Action facilitatrice ?

Williams K., AAC 2012

- ▶ Effets secondaires : Coloration de la peau, photosensibilité, ichtyose, nausées, vomissements, diarrhées, syndromes occlusifs, allongement du QT

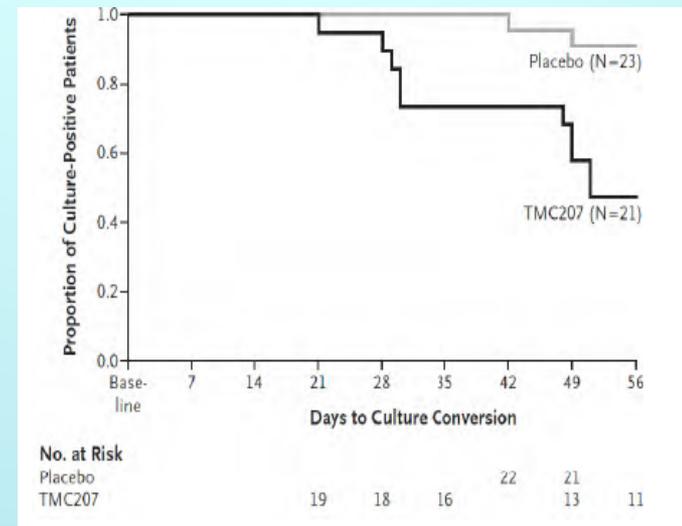
Imipénème / Méropénème + ac. Clavulanique

- ▶ Inhibition de synthèse de la paroi bactérienne
- ▶ Données cliniques très limitées :
 - Chambers, AAC 2005; Hugonnet, Science 2009 : efficacité dans quelques cas de tuberculose MDR traités avec association Imipenem ou Meropenem/acide- clavulanique
 - Payen, ICAAC 2010
 - 4 patients XDR traités avec combinaison d'antibiotiques dont méropénème+clavulanate
 - 3 s'améliorent
 - 1décède : le seul ayant une souche résistante au linezolide
 - Dauby, Pediatr Inf Dis 2011 : 1 patient amélioré par méropénème+clavulanate+linezolide

Bédaquiline[®] : TMC 207

- ▶ Diarylquinoline
- ▶ Mécanisme d'action par inhibition de l'ATP synthétase
- ▶ Bonne activité bactéricide précoce
- ▶ Synergie d'action avec le PZA
- ▶ Afrique du Sud, 47 patients MDR (Diacon, NEJM 2009)
 - Randomisation kanamycine + ofloxacine + ethionamide + terizidone + pyrazinamide + TMC207 ou placebo
 - A 2 mois, négativation culture expectoration
 - 48% avec TMC207 vs 9% placebo
 - Taux de guérison à 2 ans 81% avec TMC vs 57% régime standard seul

Andries, Science, 2005; Ibrahim, AAC, 2007; Rustomjee, AAC 2008;



Bédaquiline[®] : TMC 207

- ▶ Peut-être ajoutée à un protocole associant ;
 - Si possible du PZA et 4 traitements de 2^{ème} ligne efficaces
 - En cas de résistance aux fluoroquinolones ou à un injectable
- ▶ Schéma thérapeutique :
 - 400 mg/j pdt 15 j puis 200 mg 3 fois par semaine pdt 22 semaines
 - Détection de troubles du rythme préexistant.
- ▶ Surveillance ECG (QTc)
- ▶ Surveillance interactions avec médicaments augmentant le QT (FQ, Lamprène).
- ▶ Chez le VIH :
 - les TT inhibant le CYP3A4 (ketoconazole, ritonavir/lopinavir)
 - ➔ surveillance car risque augmentation concentration Bédaquiline.
 - Bonne tolérance association Efavirenz/ TMC 207
- ▶ Sous ATU nominative

Durée du traitement (OMS 2011) :

8 mois phase intensive

20 mois au total

Table 8. Odds ratios of treatment success by duration of intensive phase and total treatment

Duration of intensive phase of treatment			Total duration of treatment ^a		
Duration (months)	Observations	Adjusted ^b odds ratio (95% CLs)	Duration (months)	Observations	Adjusted ^b odds ratio (95% CLs)
1–2.5	308	1.0 (ref)	6.0–12.5	743	1.0 (ref)
2.6–4.0	1406	1.2 (0.5–2.9)	12.6–15.5	384	2.4 (1.5–3.6)
4.1–5.5	481	2.4 (1.3–4.3)	15.6–18.5	1646	4.6 (2.0–10.4)
5.6–7.0	377	3.7 (1.9–7.1)	18.6–21.5	612	9.3 (5.8–15.0)
7.1–8.5	172	5.1 (2.1–12.7)	21.6–24.5	435	6.8 (4.2–11.1)
8.6–20	792	2.2 (1.2–3.9)	24.6–27.5	207	8.2 (4.2–15.9)
			27.6–30.5	106	2.4 (1.2–5.0)
			30.6–36	48	1.3 (0.6–2.7)

^a Only in patients with no previous treatment for MDR-TB.

^b Adjusted for age, sex, HIV status, previous TB treatment, previous MDR-TB treatment and extent of disease.

Tenir compte

- ▶ Gravité des lésions
- ▶ Virulence du BK
- ▶ Délai de négativation des expectorations (Contrôle BK / mois jusqu'à la fin du ttt)
- ▶ De l'état d'immunodépression du patient
- ▶ Du nombre mais surtout du niveau d'efficacité de chacun des médicaments
- ▶ Des effets secondaires +++
- ▶ Des co-infections et comorbidités associées

Surveillance des effets secondaires

- ▶ Examen clinique, neurologique, psychiatrique régulier
- ▶ BH, Iono, Créat, gly, NFS Plaq
- ▶ Lactates veineux, bicarbonates /mois
- ▶ T4, TSHus /mois
- ▶ CPK, Lipase/mois
- ▶ Cs OPH / mois
- ▶ Audiogramme / mois
- ▶ Dosages médicamenteux mensuels +++
- ▶ ECG (QTc)

Effets secondaires des traitements

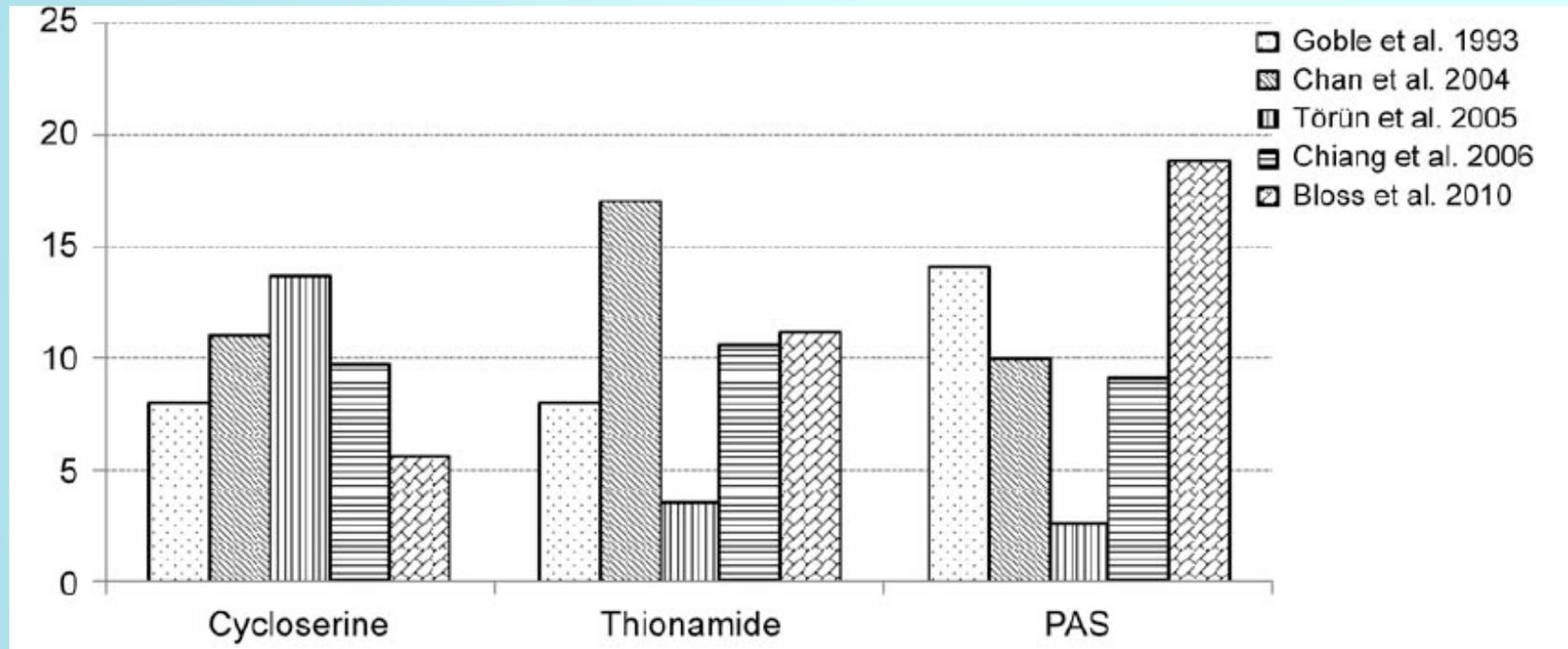


Figure 10.1 Proportion of MDR-TB patients who had cycloserine, a thioamide (ethionamide or prothionamide) or p-aminosalicylic acid withdrawn from treatment regimens due to adverse drug reactions.

Place de la chirurgie

▶ But : diminuer la charge bactérienne

▶ Indication :

- si guérison improbable avec le ttt médicamenteux (moins de 3 drogues utilisables)
- Si lésions localisées

▶ Idéalement : juste après négativation des expectorations

▶ Résultats : pas d'étude contrôlée

Morbimortalité de 2 à 22 %

Hong-Bin Xu* rapporte 84 % de guérison

Méta- Analyse Johnston** a retrouvé comme facteurs associés à une évolution favorable : la chirurgie, pas d'Atcd de TT, l'utilisation de FQ.

Xu HB, J antimicrob chemother 2011

Johnston JC, PLOS one 2009

Conclusion : Principales Difficultés

- ▶ Gérer les problèmes de non compliance à l'isolement respiratoire
- ▶ Gérer les effets secondaires et les interactions médicamenteuses
- ▶ Lutter contre la dénutrition
- ▶ Eviter de créer de la résistance supplémentaire en réévaluant le traitement du patient
- ▶ Lutter contre les problèmes d'observance
- ▶ Eviter les risques d'abandon de traitement en restant à l'écoute du patient
- ▶ Stabiliser la situation sociale