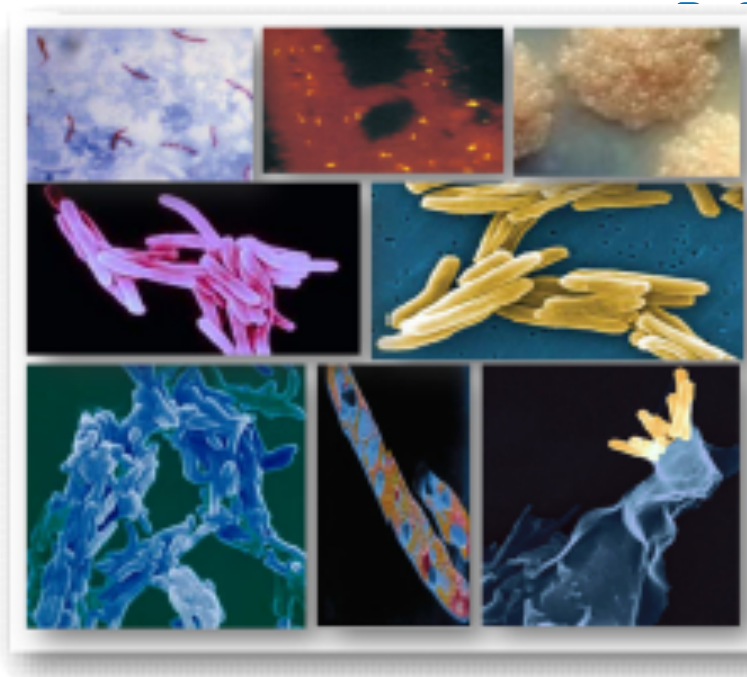


Gestion de Patients Porteurs de Tuberculose Multirésistante (TB-



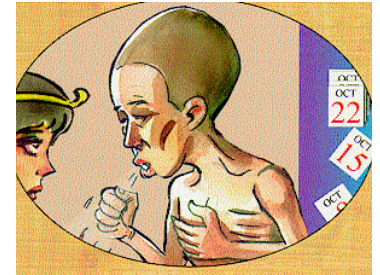
Dr Fatma Tritar

Service de Pneumologie Hôpital A.Mami
Ariana - Tunisie

Dr Nicolas Veziris

Laboratoire de Bactériologie-Hygiène Pitié-Salpêtrière
Centre National de Référence des Mycobactéries

Tuberculose Multirésistante



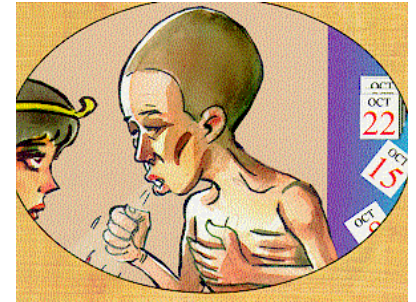
- L'émergence de la résistance aux médicaments antituberculeux dans un grand nombre de pays est devenue un problème majeur de santé publique et constitue un obstacle au contrôle efficace de la tuberculose.
- Les techniques de diagnostic rapide de la résistance ont largement amélioré la prise en charge des patients.
- le traitement est complexe et coûteux !



- Résultats peu satisfaisants
- Risque de dissémination de bacilles résistants

Tuberculose Multirésistante

Définitions



- **Tuberculose multirésistante (TB-MR) → MDR-TB :**

Résistance associée à au moins l'isoniazide et la rifampicine

- **Tuberculose ultrarésistante (TB-UR) → XDR-TB :**

Résistance à l'isoniazide et à la rifampicine (MDR-TB)
Et résistance à une fluoroquinolone
Et résistance à un injectable de seconde ligne
(*Capréomycine, kanamycine, amikacine*)

Quelle technique permet une détection rapide des TB MDR?

- **Diagnostic moléculaire de la résistance à la rifampicine**
 - **Pourquoi ?**
 - Antibiotique clef du traitement de la tuberculose
 - La résistance
 - est synonyme de multirésistance (10% mono-R rifampicine en France)
 - **Comment ?**
 - diagnostic moléculaire basé sur l' étude des mutations présentes dans la cible de la rifampicine (gène *rpoB*)
 - INNOLIPA RifTB
 - MTBDR*plus*
 - Cepheid Xpert MTB/RIF
 - **Avec quoi ?**
 - Culture ou prélèvement si riche en bacilles (=BAAR +)
 - Kits commercialisés : Genotype MTBDR*plus*, INNOLIPA rif-TB, GenExpert ou séquençage du gène *rpoB*

En admettant une sensibilité de 100% pour la détection de la résistance à la rifampicine et une spécificité de 98%, quel est la valeur prédictive positive d'un test moléculaire « *rpoB* »?

		France	Pas
		Antécédents de traitement	d'antécédents de traitement
Prévalence de la résistance	30%	9%	2%
N souches-R pour 1000 patients	300	90	20
N faux positifs pour 1000 tests (pour une Sp=98%)	20	20	20
VPP	94%	82%	50%



Performances des tests moléculaires pour le diagnostic de la résistance chez *M. tuberculosis*

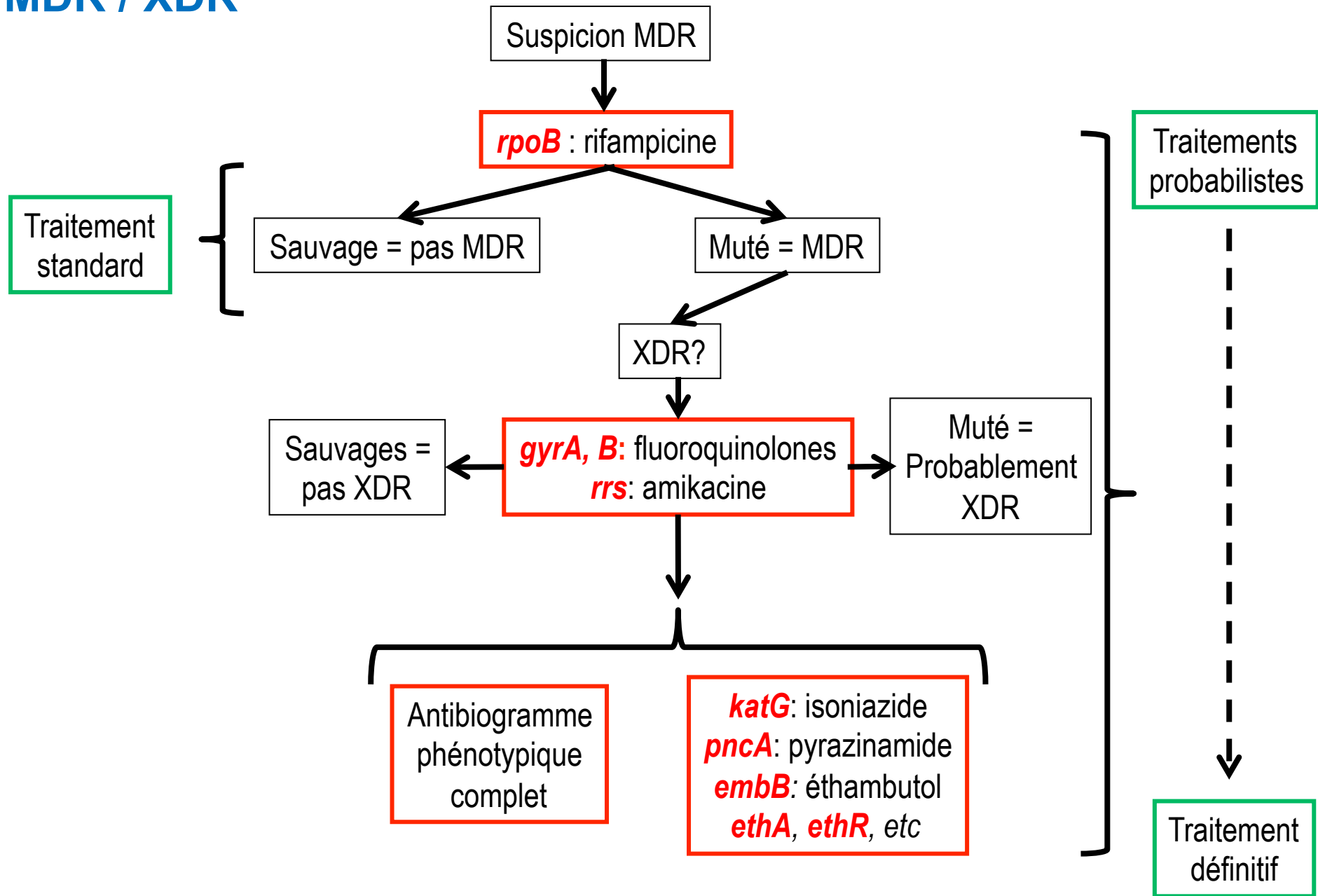
	Performances
Rifampicine	Très bon
Isoniazide	Bon
Ethambutol	Insuffisant
Fluoroquinolones	Bon
Amikacine	Bon

Les tests moléculaires accélèrent le diagnostic de la résistance et...
le complexifient

En marge des mutations les plus courantes il existe des mutations dont l'impact sur la sensibilité aux antibiotiques est encore mal défini
⇒ utilisation encore à cheval entre la routine et la recherche

Ne remplacent pas les tests phénotypiques

Intégration de la biologie moléculaire dans la gestion des MDR / XDR



Quel traitement proposer pour une TB MDR selon les recommandations de l'OMS?

Recommandations OMS 2011

- Phase d'attaque de 8 mois
 - Injectable
 - Fluoroquinolone (plutôt de dernière génération : levo, moxi, gati, sparflo)
 - Ethionamide
 - Pyrazinamide
 - Cyclosérine (plutôt que PAS)
 - Plutôt pas d'éthambutol car associé à moins bon pronostic dans une étude
- Puis poursuivre sans injectable pour 20 mois au total

Antituberculeux disponibles : liste OMS 2011

Group name	Anti-tuberculosis agent	Abbreviation
Second-line parenteral agent (injectable anti-tuberculosis drugs)	kanamycin	Km
	amikacin	Amk
	capreomycin	Cm
Fluoroquinolones	levofloxacin	Lfx
	moxifloxacin	Mfx
	gatifloxacin	Gfx
	ofloxacin	Ofx
Oral bacteriostatic second-line anti-tuberculosis drugs	ethionamide	Eto
	prothionamide	Pto
	cycloserine	Cs
	terizidone	Trd
	<i>p</i> -aminosalicylic acid	PAS
Group 5 drugs	clofazimine	Cfz
	linezolid	Lzd
	amoxicillin/clavulanate	Amx/Clv
	thioacetazone	Thz
	clarithromycin	Clr
	imipenem	Ipm

Impact de chaque antituberculeux sur le pronostic

Quality assessment							No of patients ¹		Effect estimate: OR (95% CI) treatment success vs failure or relapse	Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations ²	Inconsistency ³	Indirectness ⁴	Imprecision ⁵	Other	Drug used	Not used			
Resource use – not measured											
Use of pyrazinamide											
32	IPD meta analysis	Very serious	No concerns	No concerns	No concerns		6571	2582	1.2 (0.9, 1.7)	⊕○○○	Critical
Use of ofloxacin											
32	IPD meta analysis	Serious	No concerns	No concerns	No concerns		6489	2664	1.7 (1.1, 2.7)	⊕⊕○○	Critical
Use of a "later-generation" quinolone											
32	IPD meta analysis	Serious	No concerns	No concerns	No concerns		1258	7895	2.5 (1.1, 6.0)	⊕⊕○○	Critical
Use of ciprofloxacin											
32	IPD meta analysis	Serious	No concerns	No concerns	No concerns		986	9153	2.3 (1.0, 5.2)	⊕⊕○○	Critical
Use of kanamycin											
32	IPD meta analysis	Serious	Moderate concerns	No concerns	No concerns		5002	3165	1.0 (0.4, 2.2)	⊕⊕○○	Critical
Use of capreomycin											
32	IPD meta analysis	Serious	No concerns	No concerns	No concerns		1757	7396	1.0 (0.4, 2.4)	⊕⊕○○	Critical
Use of ethionamide/prothionamide											
32	IPD meta analysis	Serious	No concerns	No concerns	No concerns		1757	1824	1.7 (1.3, 2.3)	⊕⊕○○	Critical
Use of cycloserine											
32	IPD meta analysis	Serious	No concerns	No concerns	No concerns		5344	3809	1.1 (0.8, 1.7)	⊕⊕○○	Critical
Use of p-aminosalicylic acid (PAS)											
32	IPD meta analysis	Serious	No concerns	No concerns	No concerns		3196	5957	0.9 (0.6, 1.4)	⊕⊕○○	Critical
Use of Group 5 drugs (see guidelines text for list of drugs)⁵											
32	IPD meta analysis	Very serious	No concerns	No concerns	No concerns		2709	3196	0.5 (0.4, 0.7)	⊕⊕○○	Critical

Combien de molécules?

Quality assessment							No of patients ¹					Effect estimate: OR (95% CI) adjusted only success vs failure or relapse					Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations ²	Inconsistency ³	Indirectness	Imprecision ⁴	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+		
32	IPD meta analysis	Serious	No concerns	No concerns	No concerns		328	439	1148	2296	1453	1.0 (ref)	1.4 (0.9,2.0)	2.8 (1.9,4.1)	3.9 (2.7,5.6)	3.7 (2.5,5.6)	⊕⊕○○	Critical
How many susceptible drugs in the initial phase?							0-2	3	4	5	6+	0-2	3	4	5	6+		
32	IPD meta analysis	Very serious ⁵	No concerns	No concerns	No concerns		119	163	469	814	812	1.0 (ref)	1.3 (0.7,2.4)	2.3 (1.3,3.9)	2.2 (1.1,4.3)	2.4 (1.4,4.1)	⊕○○○	Critical
How many susceptible drugs in the continuation phase?							0-2	3	4	5+	0-2	3	4	5+				
32	IPD meta analysis	Very serious ⁵	No concerns	No concerns	No concerns		255	551	600	564		1.0 (ref)	2.7 (1.7,4.1)	2.8 (1.6,5.1)	2.1 (1.4,3.3)		⊕○○○	Critical

OMS
2011

→ 4 molécules

Quelle durée?

No of studies	Design	Quality assessment					Effect estimate: OR (95% CI) adjusted only							Quality	Importance	
		Limitations ²	Inconsistency ³	Indirectness	Imprecision ⁴	Other	6.0-12.5	12.6-15.5	15.6-18.5	18.6-21.5	21.6-24.5	24.6-27.5	27.6-30.5			30.6-36
Resource use – not measured																
Number of months of total treatment (no prior MDR-TB treatment)							6.0-12.5	12.6-15.5	15.6-18.5	18.6-21.5	21.6-24.5	24.6-27.5	27.6-30.5	30.6-36		
32	IPD meta analysis	Serious	Moderate concerns	No concerns	No concerns	1.0 (ref)	2.4 (1.5,3.6)	4.6 (2.0,10.4)	9.3 (5.8,15.0)	6.8 (4.2,11.1)	8.2 (4.2,15.9)	2.4 (1.2,5.0)	1.3 (0.6,2.7)	⊕⊕○○	Critical	
Number of months of initial treatment (all patients)							1-2.5	2.6-4.0	4.1-5.5	5.6-7.0	7.1-8.5	8.6-20				
32	IPD meta analysis	Serious ⁵	Moderate concerns	No concerns	No concerns	1.0 (ref)	1.2 (0.5, 2.9)	2.4 (1.3,4.3)	3.7 (1.9,7.1)	5.1 (2.1,12.7)	2.2 (1.2,3.9)			⊕⊕○○	Critical	

OMS
2011

→ Phase d'attaque 8 mois
→ Durée totale 20 mois

Peut-on traiter moins longtemps?

- Van Deun, AJRCCM 2010

TABLE 5. OUTCOME OF TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS GROUPED BY REGIMEN CATEGORY, BANGLADESH DAMIEN FOUNDATION PROJECTS

Outcome	Regimens 1+2		Regimen 3		Regimen 4		Regimen 5		Regimen 6		Total	
	n	Col %	n	Col %	n	Col %	n	Col %	n	Col %	n	Col %
Cure	71	68.9	20	57.1	30	66.7	32	84.2	170	82.5	323	75.7
Death	11	10.7	3	8.6	4	8.9	2	5.3	11	5.3	33	7.7
Default	15	14.6	7	20.0	4	8.9	3	7.9	12	5.8	41	9.6
Failure	6	5.8	3	8.6	6	13.3	1	2.6	1	0.5	17	4.0
Relapse	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	0.2
Not fitting any of the above [†]	0	0.0	0	0.0	1	2.2	0	0.0	0	0.0	1	0.2
Total	103	100.0	35	100.0	45	100.0	38	100.0	206	100.0	427	

Régime de 9 mois à base de gatifloxacine
= 82,5% de guérison

Durée non retenue par OMS car étude non contrôlée
Mais chez certains patients avec lésions limitées,
traitées par moxi ou gatifloxacine peut-être peut-on traiter plus court

Plus difficile, un patient XDR récent: quel traitement proposez-vous?

	Génotype	Phénotype
Isoniazide	<i>katG</i> S315T <i>inhA</i> S	R
Rifampicine	<i>rpoB</i> S531L	R
Ethambutol	<i>embB</i> M306V	R
Pyrazinamide	<i>pncA</i> L116R	R
Streptomycine		R
Amikacine	<i>rrs</i> A1401G	R
Kanamycine		R
Capréomycine		R
Ofloxacine	<i>gyrA</i> A90V <i>gyrB</i> S	R
Ethionamide	<i>ethA</i> G385D	R
PAS		R
Cyclosérine		R
Linezolide		S

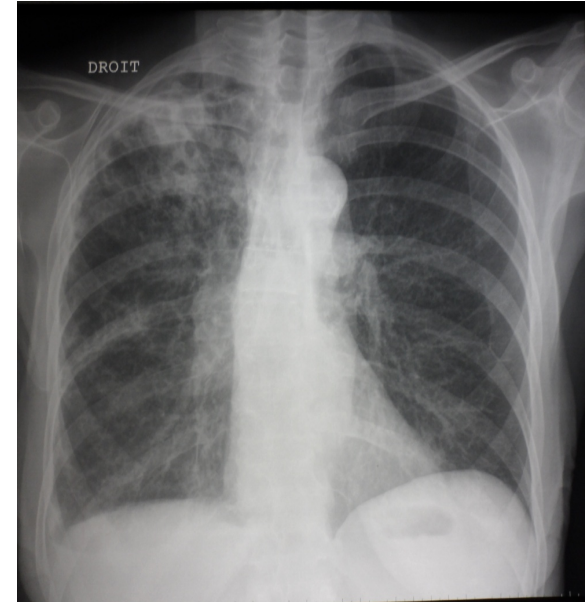
Linezolide
TMC207
Clofazimine
Imipénème + Aumgentin®
Moxifloxacine forte dose?
Isoniazide forte dose?



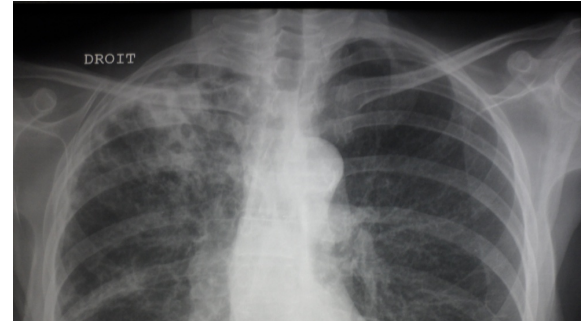
Observation Clinique

Observation Clinique

- Patiente âgée de 66 ans, tabagique
- TB pulmonaire BK+ (2004 - 2005)
- TB-MR BK + (2007)
- 2009 : Fièvre, AEG, P= 45 Kg
- BAAR : ++ Culture: *M. Tuberculosis*
- résistant à INH+ RIF + Kana + Oflox
- → **TB Ultra-résistante (XDR-TB)**
- Traitement : INH (fortes doses) + PZA + ETB + Capréo + Lévofox + Ethionamide + Cyclosérine
- Evolution à 6 mois de traitement :
- BAAR (-) Cultures : ++
- Radio : pas d'aggravation des lésions



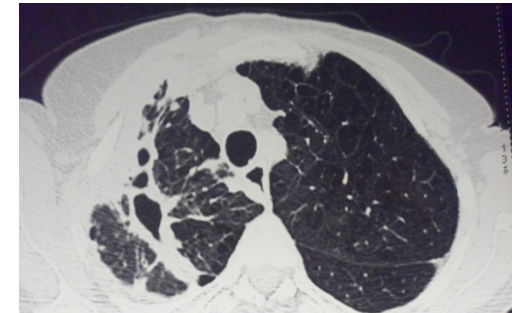
2009 : Opacité excavée + nodules du LSD



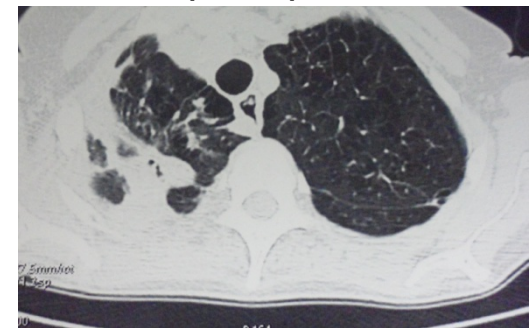
Quel est le traitement complémentaire à envisager chez cette patiente ?

Observation Clinique

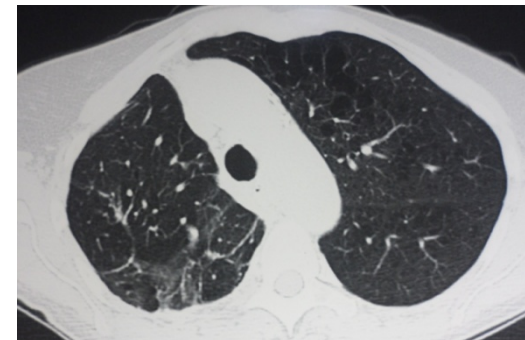
- **Chirurgie : lobectomie sup. droite**
- Evolution : favorable P= 54 Kg
- Cultures négatives
- Radio : signes de rétraction
- Durée totale du traitement = 24 mois
- Malade guérie, recul de 2 ans



TDM pré-opératoire



24 mois de traitement



Prise en charge de la TB-MR place de la chirurgie



Prise en charge de la TB-MR

Chirurgie

- **But :** augmenter les chances de guérison et améliorer le pronostic de la maladie
- **Indications :**
 - Souche *M. tuberculosis* résistante à la majorité des drogues (TB-UR)
 - Lésion localisée (unilatérale)
 - Fonction cardio-respiratoire correcte
- **Période :**
 - Idéal après conversion des frottis et durant la phase initiale du Ttt (après 2 à 6 mois)
 - Traitement poursuivi au moins pendant 18 mois après la conversion des cultures.



Grand Round Calling the Surgeon: The Role of Surgery in the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis

Russell R. Kempker, MD, Sergo Vashakidze, MD, [...], and Henry

Abstract

The global emergence and spread of multidrug resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis (TB) has led to the reexamination of surgical therapy as a possible adjunctive therapy for the treatment of drug-resistant TB. We present a case of a 26-year-old HIV-

The effect of surgical resection on clinical outcomes from cohort studies comparing drug resistant tuberculosis patients undergoing combination surgical resection and medical treatment vs. medical treatment alone

Author	Country	Years	Cohort Size (% having surgery)	MDR ^a / XDR ^b	Analysis	Overall treatment success	Effect of Surgical Resection on Clinical Outcomes	
							Univariate HR ^c (95% CI)	Multivariate HR ^c (95% CI)
Jeon 2009 ⁴⁷	Korea	2001–2005	176 (9%)	XDR	Predictors of poor outcome ^d	18%	0.08 (0.02–0.28)	0.18 (0.04–0.78)
Kwon 2008 ⁴⁸	Korea	1995–2004	155 (23%)	MDR XDR	Predictors of favorable outcome ^e	66%	-	11.35 (3.02, 42.74)
Keshavjee 2008 ⁵⁸	Russia	2000–2004	608 (9%)	MDR XDR	Predictors of favorable outcome ^e	66%	1.24 (0.69–2.26)	- ^f
Kim 2008 ⁴⁹	Korea	2000–2002	1407 (4%)	MDR XDR	Predictors of favorable outcome ^e	45%	2.72 (1.56, 4.73)	3.87 (1.69, 8.88)
Kim 2007 ⁵⁰	Korea	1996–2005	211 (30%)	MDR XDR	Predictors of poor outcome ^d	63%	1.36 (0.70, 2.65)	- ^f
Torun 2007 ⁵⁹	Turkey	1992–2004	252 (26%)	MDR	Predictors of favorable outcome ^e	77%	1.7 (0.8–3.5)	1.5 (0.64, 3.46)
Leimane 2005 ⁵⁵	Latvia	2000	204 (9%)	MDR	Predictors of poor outcome ^d	66%	0.3 (0.1–1.2)	- ^f
Chan 2004 ⁵³	USA	1984–1998	205 (63%)	MDR	Predictors of initial favorable response ^g	75%	4.63 (1.89, 11.37)	4.23 (1.28, 13.93)



Observation Clinique

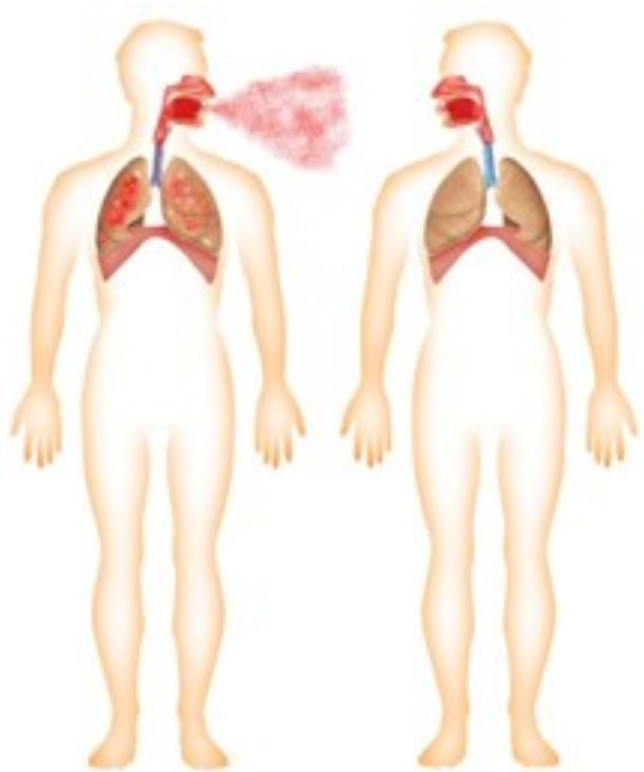
Observation clinique

- Patiente âgée de 27 ans,
- ATCD : père décédé de tuberculose
- Mère de deux enfants (4 ans et 4 mois)
- Hospitalisée pour TB
- pulmonaire grave avec IRA
- BAAR +++
- Gene Xpert/MTBDR plus :
M.tuberculosis résistant H+ R
- **TB-MR primaire**
- Traitement : PZA + Amik + Lévo



Quelle sera votre conduite à tenir vis-à-vis du mari et des 2 enfants ?

Prise en charge des contacts de cas de TB-MR

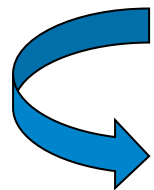


Transmission of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a metropolitan city.

Eric Chung Ching Leung.

Eur Respir J 2013

- 704 contacts de patients TB-MR
- Dépistage initial
 - 12 cas (1,7%) de tuberculose
 - **8 cas (sur 12) TB MR**
 - 17 cas (2,4%) ont développé, dans les deux années, une TB active
 - **3 cas (sur 17) une TB-MR**



Les sujets contacts d'un malade TB-MR ne font pas nécessairement une tuberculose multirésistante

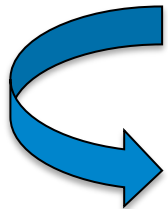
Lack of evidence to support policy development for management of contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients : two systematic reviews.

Van der Werf MJ. Int J Tuberc Lung Dis 2012;16(3):288-96.

- Etude de l'efficacité de la chimioprophylaxie chez les personnes à risque de développer une TB-MR
- Méthodologie : Revue systématique des bases de données : Medline, Embase, Central, LILACS, TRIP et BIOSIS
- Résultats : 1195 références étudiées
 - Une étude : aucun cas de TB parmi les contacts (chimioprophylaxie/surveillance simple).
 - Deux études : pas de différence significatives entre les 2 groupes traités par chimioprophylaxie (4%) et non traités (5%)
mais plutôt en faveur de la chimioprophylaxie !!

En conclusion

- La prise en charge des contacts de patients MDR est mal codifiée (peu d'études et manque de niveaux de preuves)
- Les données actuellement disponibles ne sont pas suffisantes pour soutenir ou rejeter un traitement préventif.....



- Les contacts proches de personnes atteintes de TB-MR doivent bénéficier d'un suivi clinique attentif pendant au moins deux ans.
- Enfants contacts : Traitement préventif à l'isoniazide (six mois)



MERCI