

13 juin 2017
Journée du réseau national des CLATs

LE CAS DES TUBERCULOSES À BMR (MDR/XDR) : RECOMMANDATIONS ET NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES

P. FRAISSE – GREPI de la SPLF et CLAT 67

Définitions

- La monorésistance
- La « pluri(poly)-résistance »
- Les bacilles multi-résistants (MDR pour « Multi-Drug Resistant »)
- Les bacilles ultra-résistants ou à résistances étendues (« XDR »)
- Les bacilles « pré-XDR »
- Les bacilles pan-résistants

Conséquences

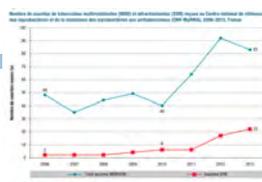
- Echec du traitement standard
- Délai de mise sous traitement efficace allongé
- Contagion prolongée
- Risque de rechute
- Coût des traitements
- Faible valorisation des séjours hospitaliers (CMO, SSR)
- Perte de confiance dans le système de soins

Les « malus »

- Les sujets contact
- Les précautions air
- L'observance (éducation thérapeutique, supervision)
- La barrière linguistique, les interprètes
- Les comorbidités (HVC), les addictions (+/- milieu pénitentiaire)
- Les populations difficiles à atteindre, à traiter, mobiles : injonction ?
- Les ATU, la durée du traitement (avec symptômes du traitement)
- Les effets indésirables du traitement
- La couverture sociale
- Le droit au séjour
- L'hébergement, la vie en collectivité
- Les rechutes
- La perte d'expérience, et une médecine à ré-inventer...

Combien, où ?

- France
- Monde



Les 5 recommandations de l'OMS

1. Prévenir les résistances par un traitement conforme et de qualité des formes sensibles
2. Développer la détection rapide des résistances
3. Mettre à disposition un accès immédiat au traitement efficace et aux soins appropriés
4. Prévenir la transmission des bacilles résistants par des mesures d'hygiène
5. Augmenter l'engagement politique en faveur des soins et de la recherche.

Comment les traiter ?

- Un antibiogramme
- Un conseil thérapeutique (cnr.myctb@psl.aphp.fr)
- Une combinaison d'antibiotiques (interactions)
- Une équipe expérimentée (RCP ?)
- Une éducation thérapeutique / supervision
- Une connaissance des effets indésirables
- Une filière de soins
- Une couverture sociale
- Un accompagnement social

Une combinaison d'antibiotiques

Groupe OMS	Antibiotique	Abréviation	Voie d'administration	Action
Groupe A Fluoroquinolones	Moxifloxacine	Mfx	Per os, intraveineux	Bactéricide
	Lévofloxacine	Lfx	Per os, intraveineux	Bactéricide
Groupe B Antibiotiques injectables de deuxième ligne	Amikacine*	Am	Intraveineux	Bactéricide
Groupe C Autres antibiotiques de deuxième ligne	Ethionamide	Eto	Per os	Bactériostatique
	Cyclosérine	Cs	Per os	Bactériostatique
	Linézolide	Lzd	Per os, intraveineux	Bactéricide
Groupe D1 Antibiotiques adjuvants	Clofazimine	Cfz	Per os	Bactériostatique
	Pyrazinamide	Z	Per os	Bactéricide
Antibiotiques adjuvants	Ethambutol	E	Per os, intraveineux	Bactériostatique
	Isoniazide forte dose	H ^b	Per os, intraveineux	Bactéricide
Groupe D2 Antibiotiques adjuvants	Bedaquiline	Bdq	Per os	Bactéricide
	Delamanide	Dim	Per os	Bactéricide
Groupe D3 Antibiotiques adjuvants	Acide para-aminosalicylique	PAS	Per os, intraveineux	Bactériostatique
	Impipénème-cilastatine	Ipm	Intraveineux	Bactéricide
	Méropénème	Mpm	Intraveineux	Bactéricide
	Amoxicilline-clavulanate	Amx-Clv	Per os, intraveineux	Bactéricide
	Thioacetazone	T	Per os	Bactériostatique

La surveillance sous traitement

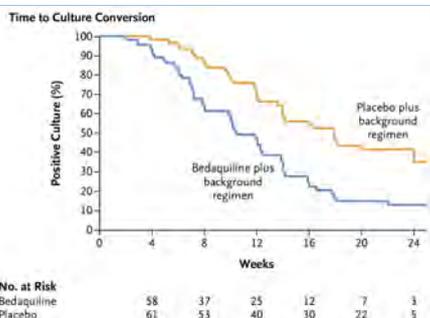
- La tuberculose
- L'observance
- Les effets indésirables
- Les phases du traitement
 - ▣ Plan de traitement (phase d'attaque – phase d'entretien)
 - ▣ Initiale selon test génotypiques
 - ▣ Stabilisée selon antibiogramme phénotypique complet
 - ▣ Modifiée selon effets indésirables

Résultats des traitements formes multi-R et résistances étendues

- Méta-analyse de 31 centres totalisant 6724 tuberculoses multi-R
- Résultats selon résistances: MR 64% > MR + aminoside 56% > MR + quinolone 48% > R étendues 40%
- Facteur de succès: 6 antibiotiques pendant 6 à 9 mois, puis 4 pour totaliser 20-25 mois

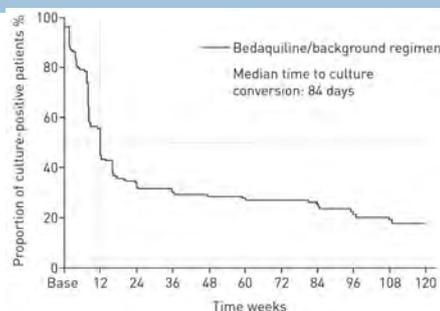
Falzon D et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes. *Eur Respir J*. 2012 Oct 25. [Epub ahead of print]

TB à BMR – négativation de la culture



Diacon AH et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline. *N Engl J Med* 2014;371:723-32

MDR/XDR – délai de négativation de la culture



Pym AS, Diacon AH, Tang SI, Corradie F, Danilovits M, Chuchottaworn C, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2016;47:564-574

Besoins généraux

- La prise en charge des TB MDR et XDR nécessite l'organisation d'une filière de soins bien définie et coordonnée au plan régional et national en insistant sur la continuité entre les hospitalisations en lieux de soins aigus, en soins de suite et les consultations et soins ambulatoires.
- le recours à un niveau d'expertise spécialisée pour le diagnostic des cas de TB MDR ainsi que pour la gestion des enquêtes autour de ces cas (identification et gestion des contacts)

Pour prévenir la transmission de la tuberculose multirésistante

- Effectuer une détection précoce de la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide
- Identifier et d'isoler les cas contagieux en suivant les mesures d'hygiène et d'isolement recommandées
- Définir une procédure de prise en charge spécifique, dans les établissements recevant les patients concernés
- Séparer le plus complètement possible les patients atteints de tuberculose MDR et les patients les plus réceptifs
- Attendre la négativation des cultures avant de lever les mesures des précautions complémentaires de type « Air » des cas contagieux

Pour les mesures d'hygiène et d'isolement

- Appliquer les recommandations de la Société française d'hygiène hospitalière
- Faire apparaître clairement sur la porte de la chambre du patient
- Une chambre dont les caractéristiques aérauliques sont maîtrisées
- APR FFP2 pour tout entrant dans la chambre
- Masque chirurgical pour les sorties du malade (limitées)
- Former le personnel soignant à la mise en place des pratiques de prévention
- Informer l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOH)
- Maintenir les précautions « Air » pendant toute la durée de l'hospitalisation, ou au minimum après la négativation de la culture de deux séries d'examen de crachats

Le droit des patients

- La nécessité de la mesure (risque que pourrait faire naître la circulation du malade dans la population : santé et sécurité publiques) et
- La proportionnalité de la mesure
 - qui doit représenter le tout dernier recours afin d'empêcher la dissémination de l'infection, d'autres méthodes ayant été essayées et s'étant avérées inefficaces),
 - Les personnes qui ne sont pas malades mais sont susceptibles de transmettre l'agent infectieux entrent également, semble-t-il, dans les stipulations de cet article.
- En outre, les personnes détenues doivent disposer à intervalle régulier du droit de recours devant un tribunal, afin que celui-ci détermine si l'état du malade justifie la prolongation de la détention.
- Enfin, elles doivent être informées des mesures les concernant ainsi que de leurs droits « dans une langue qu'elle comprennent »

Pour le traitement de la tuberculose multirésistante

- Les antibiotiques antituberculeux peuvent être classés en six catégories
- Attendre le résultat des tests génotypiques de résistance
- Assurer l'observance
- Prendre conseil auprès d'un groupe d'experts pour le choix du régime (ex. groupe thérapeutique multidisciplinaire animé par le CNR-MyRMA)
- Limiter l'usage des antituberculeux récents aux unités d'hospitalisation ayant l'expérience
- La durée du traitement est de 18 mois à 24 mois

Les sujets contact ?

- Tuberculoses transmissibles
- Patients (longtemps) contagieux
- Diagnostic de l'ITL comme chez les sensibles
- Évolution de l'ITL comme pour les sensibles (réservoir futur des enfants)
- Aucun régime thérapeutique de l'ITL validé

Que (ne pas) faire ?

- Adopter un large périmètre d'enquête autour des cas
- Diagnostiquer les infections latentes dans l'entourage
- Traiter les infections latentes ?
- Dépister les cas de tuberculose secondaires
- Traiter les cas de tuberculose secondaires selon l'antibiogramme du cas index

INSTRUCTION N° DGS/SP2/DGOS/PF2/2017/61 du 22 février 2017 relative aux lignes directrices de la prévention et de la prise en charge de la tuberculose résistante et multi-résistante.

- Mesures de prévention primaire
 - Détecter précocement et traiter correctement toutes les tuberculoses (+ rôle des CLATs ; accompagnement social)
- Dépistage et diagnostic des MDR
 - Sensibiliser
 - Tests génotypiques
 - Signalement – enquête et suivi d'entourage (CLAT)
 - Identifier les cas groupés
- Le parcours de soins : problème suivant...

INSTRUCTION N° DGS/SP2/DGOS/PF2/2017/61 du 22 février 2017 relative aux lignes directrices de la prévention et de la prise en charge de la tuberculose résistante et multi-résistante.

- Le traitement dure jusqu'à 24 mois et comporte deux phases :
 - - une phase initiale, qui correspond souvent à la phase de contagiosité des malades. L'administration d'un traitement adapté à chaque cas et l'application rigoureuse des mesures des précautions complémentaires de type « Air » systématiques individuelles et collectives, doivent alors permettre d'interrompre la transmission
 - - une phase d'entretien et de consolidation du traitement, avec un traitement moins lourd. Cette deuxième phase, d'une durée toujours supérieure à six mois, ne doit habituellement plus se dérouler dans un service aigu/MCO, car la contagiosité est alors contrôlée et le traitement stabilisé, mais devra toujours permettre, par exemple dans un service de soins de suite...

Problème :

- la phase initiale dure 3 à 6 mois
- elle peut être effectuée en SSR
- les interventions spécifiques en CHU : quelques jours + consultations et astreinte + RCP

Rapport de synthèse ATU bédaquiline

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DITE DE COHORTE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

TMC207 100 mg, comprimés
(bédaquiline)

Février 2014 – Version 1

Rapport de synthèse final concernant les ATU nominatives et cohorte sur la période du 31/03/2011 au 18/02/2016

- TMC207 = bédaquiline = SIRTURO
- Diarylquinoléine
- Inhibiteur ATS synthétase mycobactérienne
- CMI 0,008-0,12 (concentration critique 0,25 mg/l)
- Pénétration intracellulaire
- Effet bactéricide sur bacilles en multiplication et bacilles dormants (effet stérilisant)
- 75% de négativation des culture à S24
- Résistance acquise par mutation du gène *atpE* haut niveau et gène *Rv0678* pompe à efflux bas niveau (croisée avec clofazimine)
- Inactive sur certaines mycobactéries atypiques (*xenopi*)

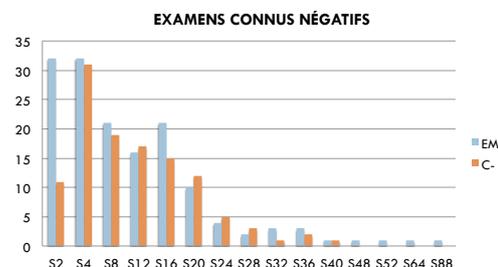
Rapport de synthèse final concernant les ATU nominatives et cohorte sur la période du 31/03/2011 au 18/02/2016

- SIRTURO – CP 100 mg :
 - S1 et S2 : 4 cp/j en une prise pendant un repas
 - S3 à S24 : 2 cp trois fois par semaine
- AMM européenne conditionnelle le 05/03/14, ATU à partir du 31/03/2011
- 184 patients (279 médecins)
- 181 dossiers exploitables
 - Toutes tuberculoses au moins pulmonaires 97 EM+
 - Aucun antécédent cardiaque (QT long) ; 47 anomalies hépatiques
 - 160 antécédents thérapeutiques (6+/-3 antituberculeux, échec)
 - 170 résistants à 4 antituberculeux (+5 intolérants à INH et RMP) ; 108 résistants à FQ ; 75 résistants à 1 de seconde ligne
- 5+/-1 antibiotiques associés

Rapport de synthèse final concernant les ATU nominatives et cohorte sur la période du 31/03/2011 au 18/02/2016 : le suivi

- Suivi des patients (n=175)
 - 107 patients traités plus de 24 semaines
 - Examens cliniques mensuels normaux 92 à S4 et 15 à S24 (manque d'exhaustivité)
 - Radio à S24 (n=61) : Nle 7 anormale 54
 - Radio après S24 (n=80) : améliorée chez 36
 - ECG anormal 37
 - Biologie (n=132) : 75 anormales (foie, rein, lipase)
 - Résistance à bédaquiline : 3 résistances de bas niveau

Rapport de synthèse final concernant les ATU nominatives et cohorte sur la période du 31/03/2011 au 18/02/2016 : la bactériologie



Rapport de synthèse final concernant les ATU nominatives et cohorte sur la période du 31/03/2011 au 18/02/2016 : la pharmacovigilance

ATU nominative

- 91 cas rapportés (377 effets indésirables)
- 47 graves + 5 décès
- 6 relations certaines (vertiges, QT)
- 1 relation probable
- 15 relations possibles
- 44 relations douteuses
- 41 non liés

ATU de cohorte

- 84 cas rapportés (304 effets indésirables)
- 34 graves, aucun décès
- 10 relations probables
- 20 relations possibles
- 23 relations douteuses
- 8 non liés

Rapport de synthèse final concernant les ATU nominatives et cohorte sur la période du 31/03/2011 au 18/02/2016 : les décès

Système-organe	Nombre total d'effets indésirables graves	Nombre total d'effets indésirables graves
10005329 Affections hématologiques et du système lymphatique	4	14
10007541 Affections cardiaques	4	6
10019993 Affections de l'oreille et du labyrinthe	3	16
10021428 Affections du système musculo-squelettique	0	4
10014098 Affections endocriniennes	0	2
10015919 Affections oculaires	1	1
10017947 Affections gastro-intestinales	11	66
10018065 Troubles généraux et anomalies au site d'administration	4	10
10019005 Affections hépatobiliaires	12	15
10021983 Infections et infestations	7	62
10022117 Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	3	26
10022891 Investigations	16	49
10027433 Troubles du métabolisme et de la nutrition	6	14
10028395 Affections musculo-squelettiques et systémiques	0	9
10029104 Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	1	1
10029206 Affections du système nerveux	11	23
10037175 Affections psychiatriques	3	9
10038359 Affections du rein et des voies urinaires	4	6
10038738 Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	7	10
10040785 Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2	8
10041244 Caractéristiques socio-environnementales	0	1
10042613 Actes médicaux et chirurgicaux	3	21
10047065 Affections vasculaires	1	1
TOTAL	107	377

Rapport de synthèse final concernant les ATU nominatives et cohorte sur la période du 31/03/2011 au 18/02/2016 : les décès

Système-organe	Nombre total d'effets indésirables graves	Nombre total d'effets indésirables graves
10005329 Affections hématologiques et du système lymphatique	2	3
10007541 Affections cardiaques	2	7
10019993 Affections de l'oreille et du labyrinthe	4	11
10014098 Affections endocriniennes	1	3
10015919 Affections oculaires	0	2
10017947 Affections gastro-intestinales	4	24
10018065 Troubles généraux et anomalies au site d'administration	0	10
10019005 Affections hépatobiliaires	6	7
10021428 Affections du système musculo-squelettique	1	1
10021881 Infections et infestations	0	65
10022117 Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	1	38
10022891 Investigations	15	72
10027433 Troubles du métabolisme et de la nutrition	6	12
10028395 Affections musculo-squelettiques et systémiques	1	8
10029206 Affections du système nerveux	9	17
10037175 Affections psychiatriques	1	4
10038359 Affections du rein et des voies urinaires	1	2
10038738 Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	6	9
10040785 Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1	3
10041244 Caractéristiques socio-environnementales	0	3
10042613 Actes médicaux et chirurgicaux	0	2
10047065 Affections vasculaires	0	1
TOTAL	41	304

Rapport de synthèse final concernant les ATU nominatives et cohorte sur la période du 31/03/2011 au 18/02/2016 : les 5 décès

- Enfant de 4 ans, septicémie à BGN, non lié
- Accident de la voie publique, non lié
- Mort subite sur bouchon de trachéotomie, non lié
- Progression de la tuberculose + pneumonie surajoutée
- Progression d'un cancer laryngé, non lié

Delamanid

- OPC-67683 = delamanid = DELTYBA Cp 50 mg
- S1 à S24 : 100 mg x 2/jour pendant un repas
- Diarylquinoline
- CMI 0,006 – 0,024 mg/l
- Inhibiteur de synthèse de la paroi (acide méthoxymycophénolique et cétomycolique)
- Activité bactéricide précoce idem isoniazide, activité stérilisante
- Concentration critique 0,2 mg/l
- Résistance acquise par mutation des gènes de la co-enzyme F420

Effets ir

Table 2. Safety profile of delamanid vs. placebo in the trial 204.

Adverse events	Overall frequency in patients receiving delamanid - 100 and 200 mg arms (percent)	Frequency in patients receiving placebo (percent)
Nausea	38.3	33.1
Vomiting	33	27.5
Insomnia	29	26.2
Upper abdominal pain	24	23.8
Headache	24	18.8
Hyperurcemia	21.3	21.9
Anorexia	17.8	15
Hypocalcemia	15.9	15
Asthenia	14.6	12.5
Reticulocytosis	12.1	10.6
Tinnitus	11.8	7.5
Paresthesias	11.5	7.5
Prolonged QT interval on ECG	11.5	3.8
Tremor	10.9	8.1
Hemoptysis	10.6	10.6
Palpitations	10.3	6.2
Anemia	8.7	8.8
Malaise	8.7	7.5
Hypertidrosis	8.1	5

List of adverse events occurring most often (at least in 10% of participants in any of the three trial's arms, i.e., delamanid 100 mg b.i.d., 200 mg b.i.d. and placebo). QT: QT interval. Measure of the time between the start of the Q wave and the end of the T wave in the heart's electrical cycle. ECG: Electrocardiogram.

Delamanide

Avis de la commission de transparence HAS – 20/01/2016

- ASMR modérée de niveau III
- Alternative à la bédaquiline
- Tuberculoses MDR et intolérances ou résistances donc schéma classique inutilisable ; XDR ; pré-XDR
- Restriction de prescription aux médecins expérimentés
- Interaction lopir/rito et avec FQ allonge QTc

Delamanide

Avis de la commission de transparence HAS – 20/01/2016

Tableau 6 - Résultats thérapeutiques finaux à long terme après 24 mois de traitement (Population de l'analyse combinée des données avec la delamanide 100 mg et 200 mg)

Résultats thérapeutiques finaux	DELTYBA ≥ 6 mois (N = 192)		DELTYBA ≤ 2 mois (N = 229)		Total (N = 421)	
	n	% [IC95%]	n	% [IC95%]	n	% [IC95%]
Favorable	143	74.5* [67.7 ; 80.5]	126	55.0* [48.3 ; 61.6]	269	63.9 [59.1 ; 68.5]
Guérison	110	57.3 [50.0 ; 64.4]	111	48.5 [41.8 ; 55.1]	221	52.5 [47.6 ; 57.4]
Traitement terminé	33	17.2* [12.1 ; 23.3]	15	6.8* [3.7 ; 10.6]	48	11.4 [8.5 ; 14.6]
Défavorable	49	25.5* [19.5 ; 32.3]	103	45.0* [38.4 ; 51.7]	152	36.1 [31.5 ; 40.9]
Décès	2	1.0* [0.1 ; 3.7]	19	8.3* [5.1 ; 12.7]	21	5.0 [3.1 ; 7.5]
Echec thérapeutique	32	16.7 [11.7 ; 22.7]	26	11.4 [7.6 ; 16.2]	58	13.8 [10.6 ; 17.4]
Défaillant	15	7.8* [4.4 ; 12.6]	58	25.3* [19.8 ; 31.5]	73	17.3 [13.8-21.3]

N: effectif. IC95%: Intervalle de confiance à 95%. * p < 0.001 - Différence statistiquement significative entre le groupe de traitement à court terme et le groupe de traitement à long terme.

Delamanide

Avis de la commission de transparence HAS – 20/01/2016

Tableau 7 - Résultats chez les patients pour lesquels le diagnostic de TB-MR était confirmé à l'inclusion de l'étude 204 d'après les résultats de la culture en milieu solide

Patients randomisés dans l'étude 204	Participation à l'étude 208	Total patients N=301	% de négativation à 2 mois		Réponse favorable à la fin du traitement
			N = 156/201 (%)	N = 156/201 (%)	
DELTYBA 100 mg x2j	100 mg x2j	25	14 (56)	16 (64)	14 (82,4)
	200 mg x2j	17	10 (58,8)	14 (82,4)	14 (82,4)
	Placebo	58	28 (48,3)	24 (41,4)	24 (41,4)
DELTYBA 200 mg x2j	100 mg x2j	34	25 (73,5)	30 (88,2)	30 (88,2)
	200 mg x2j	19	14 (73,7)	15 (78,9)	15 (78,9)
	Placebo	52	32 (61,5)	32 (61,5)	32 (61,5)
placebo	100 mg x2j	29	9 (31,0)	23 (79,3)	23 (79,3)
	200 mg x2j	19	6 (31,6)	15 (78,9)	15 (78,9)
	Placebo	48	18 (37,5)	29 (60,4)	29 (60,4)

Delamanide

Tableau 8 - EI considérés comme potentiellement liés au médicament les plus fréquents (Incidence ≥ Population ITT)

Classe par Organe de MedDRA	DELTYBA 100 mg + TFO N = 161	DELTYBA 200 mg + TFO N = 160	DELTYBA + TFO N = 321	Placebo + TFO N = 160	Total N = 481
Patients rapportant un EIET lié au médicament	62 (38,5)	65 (40,6)	127 (39,6)	57 (35,6)	184 (38,3)
Affections cardiaques					
Palpitations	2 (1,2)	8 (5,0)	10 (3,1)	4 (2,5)	14 (2,9)
Affections gastro-intestinales					
Nausées	6 (3,7)	7 (4,4)	13 (4,0)	6 (3,8)	19 (4,0)
Vomissements	10 (6,2)	5 (3,1)	15 (4,7)	2 (1,3)	17 (3,5)
Investigations					
Allongement de l'intervalle QTc	10 (6,2)	13 (8,1)	23 (7,2)	2 (1,3)	25 (5,2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Anorexie	1 (0,6)	3 (1,9)	4 (1,2)	5 (3,1)	9 (1,9)
Hypokaliémie	6 (3,7)	2 (1,3)	8 (2,5)	3 (1,9)	11 (2,3)
Affections du système nerveux					
Vertiges	4 (2,5)	7 (4,4)	11 (3,4)	6 (3,8)	17 (3,5)
Céphalées	3 (1,9)	5 (3,1)	8 (2,5)	5 (3,1)	13 (2,7)
Somnolence	7 (4,3)	4 (2,5)	11 (3,4)	6 (3,8)	17 (3,5)
Affections psychiatriques					
Insomnies	13 (8,1)	19 (11,9)	32 (10,0)	9 (5,6)	41 (8,5)

TFO: Traitement de Fond Optimisé. EIET: Evénement Indésirable Emergent au Traitement.

Delamanide

Avis de la commission de transparence HAS –
20/01/2016 : les décès

- Au cours des études cliniques, 24 décès ont été rapportés :
 - 1 dans l'étude 204 au 8^{jour},
 - 1 dans l'étude 208 au 72^{jour},
 - 21 dans l'étude 116. Ces patients ne prenaient pas le DELTYBA au moment du décès. Le délai médian entre la dernière dose de DELTYBA et la survenue du décès était de 231,5 jours (de 3 à 705 jours).
 - Parmi ces patients décédés, 6 n'ont jamais reçu DELTYBA. Parmi les 18 autres qui en recevaient, 6 avaient atteint une négativation des cultures dans l'étude 204 ou dans l'étude 208. Dans la majorité des cas ces décès sont survenus plus de 100 jours après la dernière prise de DELTYBA.

Donc...

- Deux épidémies évoluant pour leur propre compte
 - Bacilles sensibles
 - Bacilles multi-résistants
- Éradiquer les bacilles sensibles ? (Stratégie END TB)
- Limiter les MDR/XDR
 - Détection précoce
 - Traitement adapté
 - Filière médico-sociale
 - Suivi d'entourage
- De nouveaux antibiotiques