



Mycobactéries les nouveautés de l'année 2017

Thomas Maitre
Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Tenon

Conflit d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt

Epidémiologie : Situation générale dans le Monde



Objectif « End TB Strategy » : réduction de 80% de l'incidence entre 2015 et 2030

En 2016 :

- Prévalence : 10,4 millions
- Incidence : 6,3 millions (vs. 6,1 en 2015)
- Incidence TB MDR : 490 000 (480 000 en 2015)



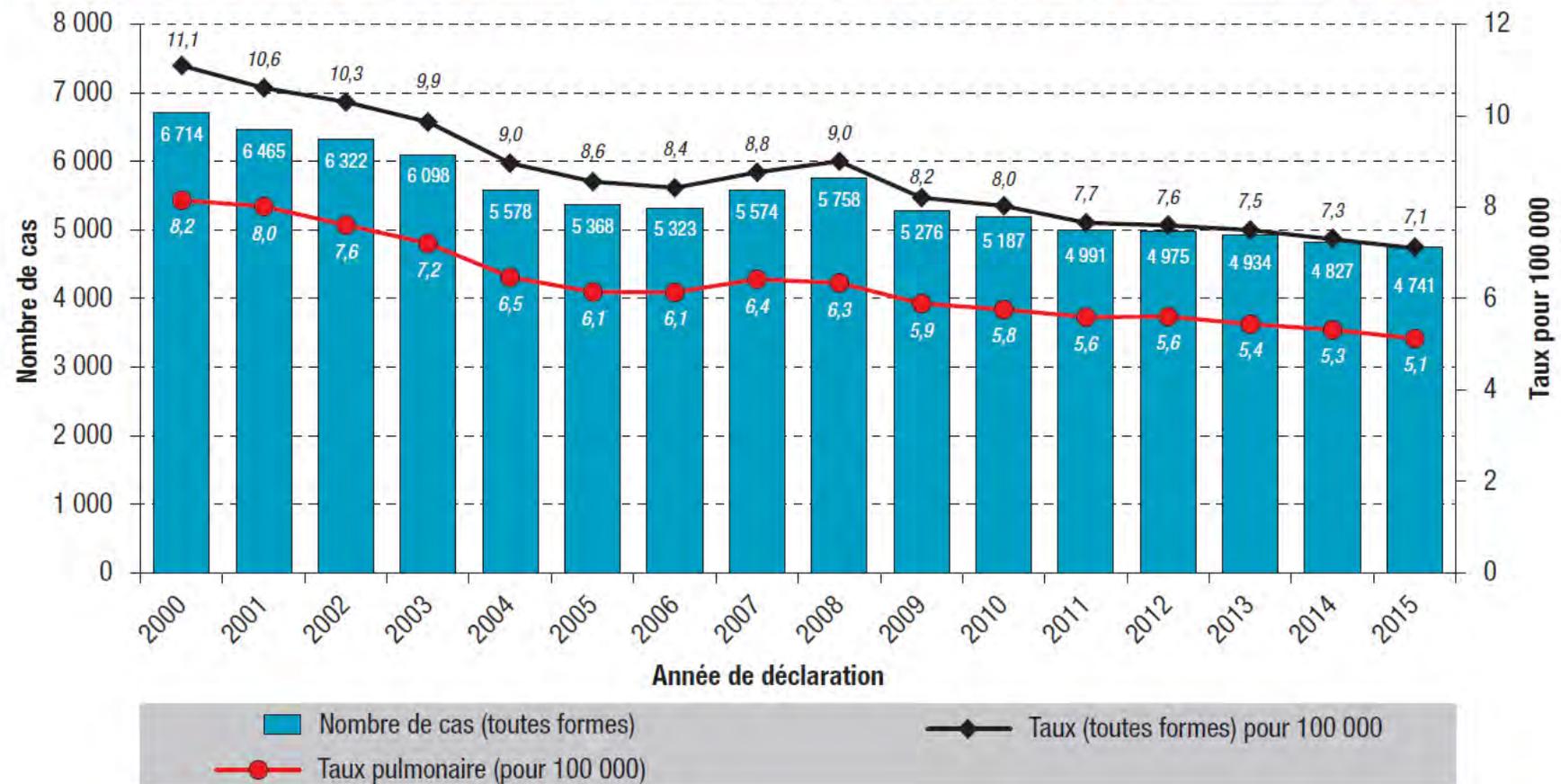
GLOBAL
TUBERCULOSIS
REPORT
2017

The logo for the End TB strategy, featuring a central blue figure with arms raised, surrounded by a circular ring of 17 colorful icons representing various aspects of health and development. The text "END TB" is written in large, bold, blue and red letters across the center of the ring.

Inde + Chine + Fédération de Russie
= 47% des souches MDR

Epidémiologie : la situation générale en France

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



- **Diminution de l'incidence des tuberculoses maladies** : 6 714 cas en 2000 à 4 741 dont 3 422 pulmonaires en 2015

Tuberculose à bacilles résistants en France, quelques chiffres

110 cas prévalents MDR en France en 2014 (2,6%)

Parmi les MDR de 2012 à 2014 :

ATCD de traitement : 43%

Proportion de MDR :

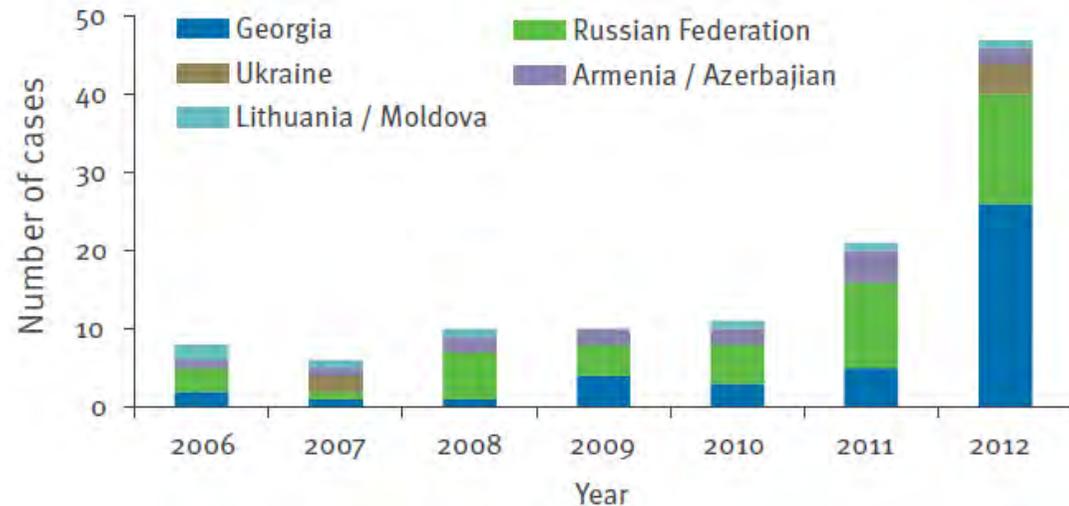
-2.8% sans ATCD de traitement

-18% avec ATCD de traitement

91% sont nés à l'étranger

46% diagnostiqué hors IDF

Distribution by country of birth of patients with multidrug-resistant tuberculosis born in the former Soviet Union, France, 2006–12 (n=113)

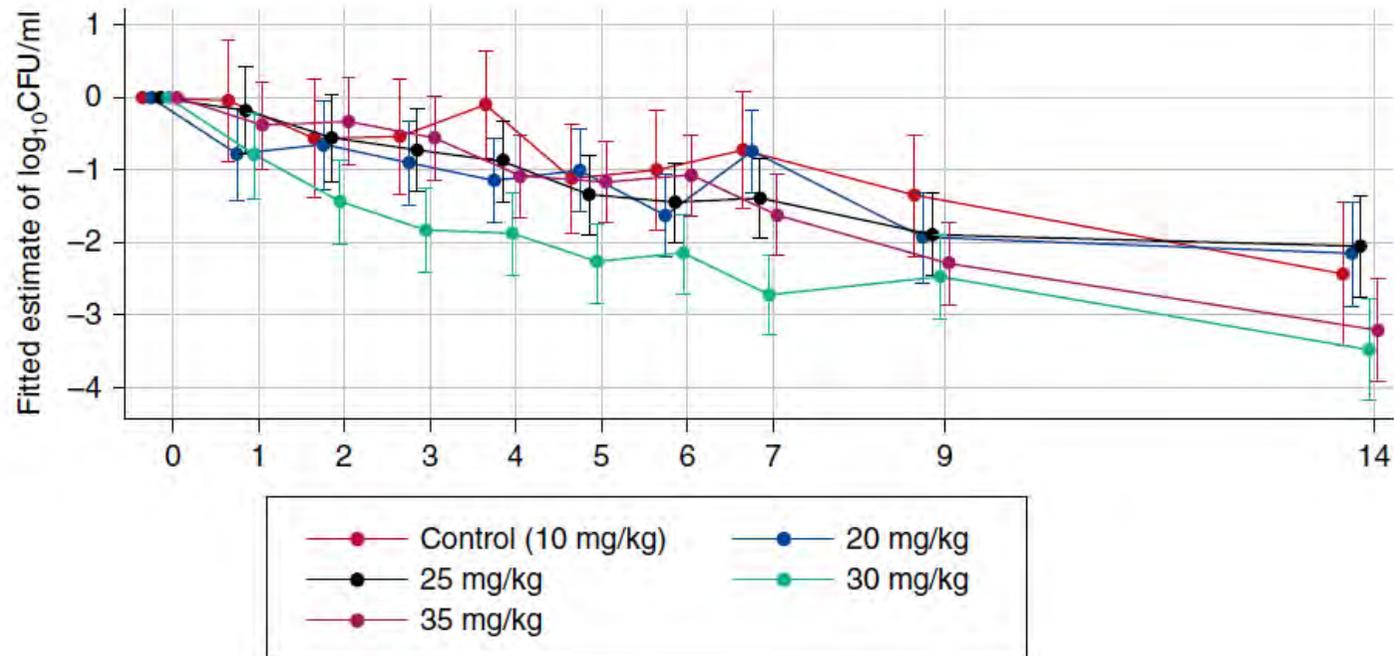


Bernard et al. Eur Surv 2013

TB-S : Faut-il augmenter les doses de RMP ? Rappel de 2015 ...

A Dose-Ranging Trial to Optimize the Dose of Rifampin in the Treatment of Tuberculosis

Martin J. Boeree^{1,2}, Andreas H. Diacon^{3,4}, Rodney Dawson^{5,6}, Kim Narunsky^{5,6}, Jeannine du Bois⁴, Amour Venter³, Patrick P. J. Phillips⁷, Stephen H. Gillespie⁸, Timothy D. McHugh⁹, Michael Hoelscher^{10,11}, Norbert Heinrich^{10,11}, Sunita Rehal⁷, Dick van Soolingen^{12,13}, Jakko van Ingen¹², Cecile Magis-Escurra¹, David Burger¹⁴, Georgette Plemper van Balen¹, and Rob E. Aarnoutse¹⁴: on behalf of the PanACEA Consortium



EBA : monothérapie sur 14 jours

- RMP à 35 mg/kg accélère la décroissance de la charge bacillaire vs. 10 mg/kg
- RMP à 35 mg/kg est bien tolérée

TB-S : Faut-il augmenter les doses de RMP ?

High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial

Martin J Boeree, Norbert Heinrich*, Rob Aarnoutse, Andreas H Diacon, Rodney Dawson, Sunita Rehal, Gibson S Kibiki, Gavin Churchyard, Ian Sanne, Nyanda E Ntinginya, Lilian T Minja, Robert D Hunt, Salome Charalambous, Madeleine Hanekom, Hadija H Semvua, Stellah G Mpagama, Christina Manyama, Bariki Mtafya, Klaus Reither, Robert S Wallis, Amour Venter, Kim Narunsky, Anka Mekota, Sonja Henne, Angela Colbers, Georgette Plemper van Balen, Stephen H Gillespie, Patrick P J Phillips, Michael Hoelscher, on behalf of the PanACEA consortium†*

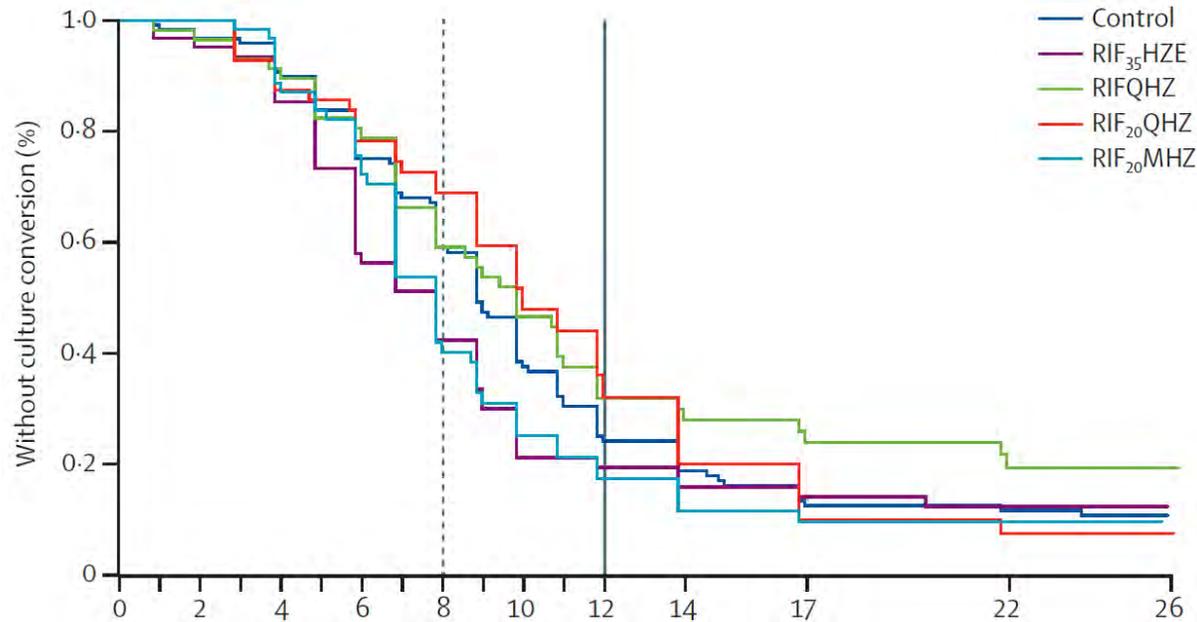
Essai randomisé multicentrique (Tanzanie et Afrique du Sud)
365 tuberculoses sensibles à la RMP et sans ATCD de traitement

12 semaines de traitement par :

- RIFHZE : quadrithérapie standard
- **RIF₃₅HZE** : rifampicine à 35mg/kg + HZE à dose habituelle
- RIF**Q**HZ : **SQ109** à la place de l'ethambutol
- **RIF₂₀QZE** : rifampicine à 20mg/kg + HZ à dose habituelle + **SQ109** à la place de l'ethambutol
- **RIF₂₀MHZ** : rifampicine à 20mg/kg + HZ à dose habituelle + **moxifloxacine 400 mg/j** à la place de l'ethambutol

Critère principale : négativation des cultures (ML) à 12 semaines

	Control	RIF ₃₅ HZE	RIFQHZ	RIF ₂₀ QHZ	RIF ₂₀ MHZ	Total
Total in analysis (mITT)	123	63	58	56	63	363
Number of culture conversions during 26-week follow-up (MGIT culture)	101 (82%)	51 (81%)	44 (76%)	48 (86%)	52 (83%)	296 (82%)
Number of culture conversions during 26-week follow-up (solid culture)	117 (95%)	59 (94%)	59 (97%)	54 (96%)	59 (94%)	345 (95%)
Primary analysis to 12 weeks (MGIT culture)						
Cumulative probability of culture conversion by 12 weeks	70.1%	79.9%	65.2%	58.6%	78.7%	..
Median time to culture conversion (IQR)	62 (41-83)	48 (34-69)	63 (48-83)	66 (41-83)	55 (41-69)	..
Adjusted hazard ratio (95%)*	..	1.78 (1.22-2.58) p=0.003	0.85 (0.57-1.27) p=0.42	0.76 (0.50-1.17) p=0.21	1.42 (0.98-2.05) p=0.07	..
Hazard ratio (95%), unadjusted	..	1.46 (1.02-2.11) p=0.04	0.90 (0.60-1.34) p=0.60	0.76 (0.50-1.16) p=0.21	1.34 (0.93-1.93) p=0.12	..



RIF₃₅HZE est le seul régime permettant une **négativation des cultures plus rapide** vs. Régime standard (p=0,003)

Critère secondaire : Effets indésirables

	Control	RIF ₃₅ HZE	RIFQHZ	RIF ₂₀ QHZ	RIF ₂₀ MHZ	Total
Total in safety analysis	123	63	59	57	63	365
Patients with at least one AE	92 (75%)	53 (84%)	49 (83%)	42 (74%)	49 (78%)	285 (78%)
Patients with at least one grade 3, 4, or 5 AE	13 (11%)	9 (14%)	7 (12%)	7 (12%)	9 (14%)	45 (12%)
Patients with at least one grade 3, 4, or 5 AE considered probably related or related	1 (1%)	3 (5%)	0	0	4 (6%)	8 (2%)
Patients with at least one serious AE	6 (5%)	4 (6%)	4 (7%)	5 (9%)	4 (6%)	23 (6%)
Deaths	0	1	0	0	0	1
Total number of patients with treatment changed due to hepatic AE	2 (2%)	5 (8%)	0 (0%)	3 (5%)	0	10 (3%)
Number of patients with treatment changed due to hepatic AE—symptomatic or meeting protocol criteria*	2 (2%)	3 (5%)	0 (0%)	3 (5%)	0	8 (2%)
Treatment changed due to hepatic AE—not fulfilling protocol criteria and not being symptomatic*	0	2 (3%)	0	0	0	(1%)

AE=adverse event. AST=aspartate aminotransferase. ALT=alanine transaminase. RIF₃₅HZE=rifampicin 35 mg/kg, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol. RIFQHZ=rifampicin 10 mg/kg, isoniazid, pyrazinamide, SQ109 300 mg. RIF₂₀QHZ=rifampicin 20 mg/kg, isoniazid, pyrazinamide, SQ109 300 mg. RIF₂₀MHZ=rifampicin 20 mg/kg, isoniazid, pyrazinamide, moxifloxacin 400 mg. Doses of concomitant drugs are detailed in Procedures. *Protocol criteria for treatment interruption due to hepatic AE: elevation of AST or ALT more than three times, but less than five times the upper limit of normal, with associated symptoms or elevation of AST or ALT more than five times the upper limit of normal irrespective of the presence of symptoms.

Table 4: Summary of adverse events

Pas de différence entre les différents régimes en terme d'effets indésirables

Actualité épidémiologie XDR : Afrique du Sud

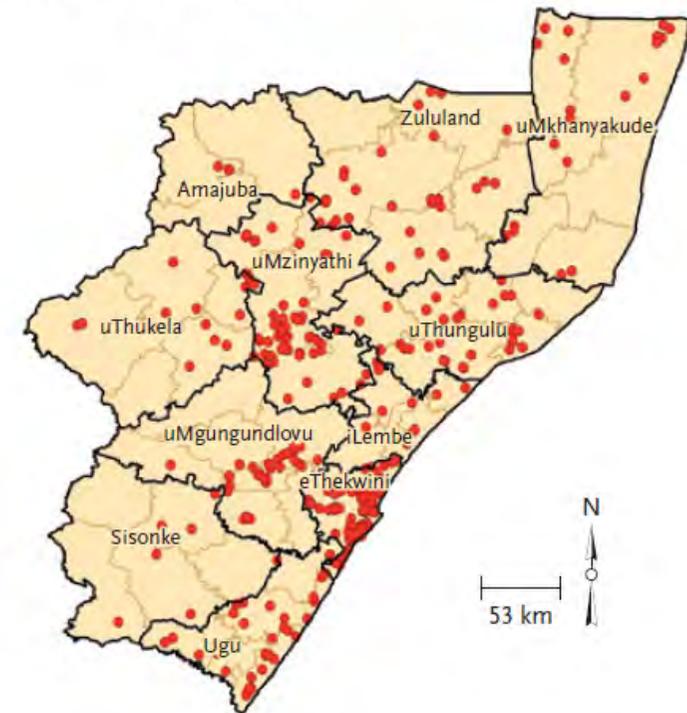
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Transmission of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in South Africa

N. Sarita Shah, M.D., M.P.H., Sara C. Auld, M.D., James C.M. Brust, M.D., Barun Mathema, Ph.D., Nazir Ismail, Ph.D., Pravi Moodley, M.D., Koleka Mlisana, M.D., Ph.D., Salim Allana, M.B., B.S., M.D., Angela Campbell, M.A., Thuli Mthiyane, M.Sc., Natasha Morris, M.Sc., Primrose Mpangase, B.A., Hermina van der Meulen, Shaheed V. Omar, Ph.D., Tyler S. Brown, M.D., Apurva Narechania, M.A., Elena Shaskina, Ph.D., Thandi Kapwata, M.Sc., Barry Kreiswirth, Ph.D., and Neel R. Gandhi, M.D.

A Homes of Participants

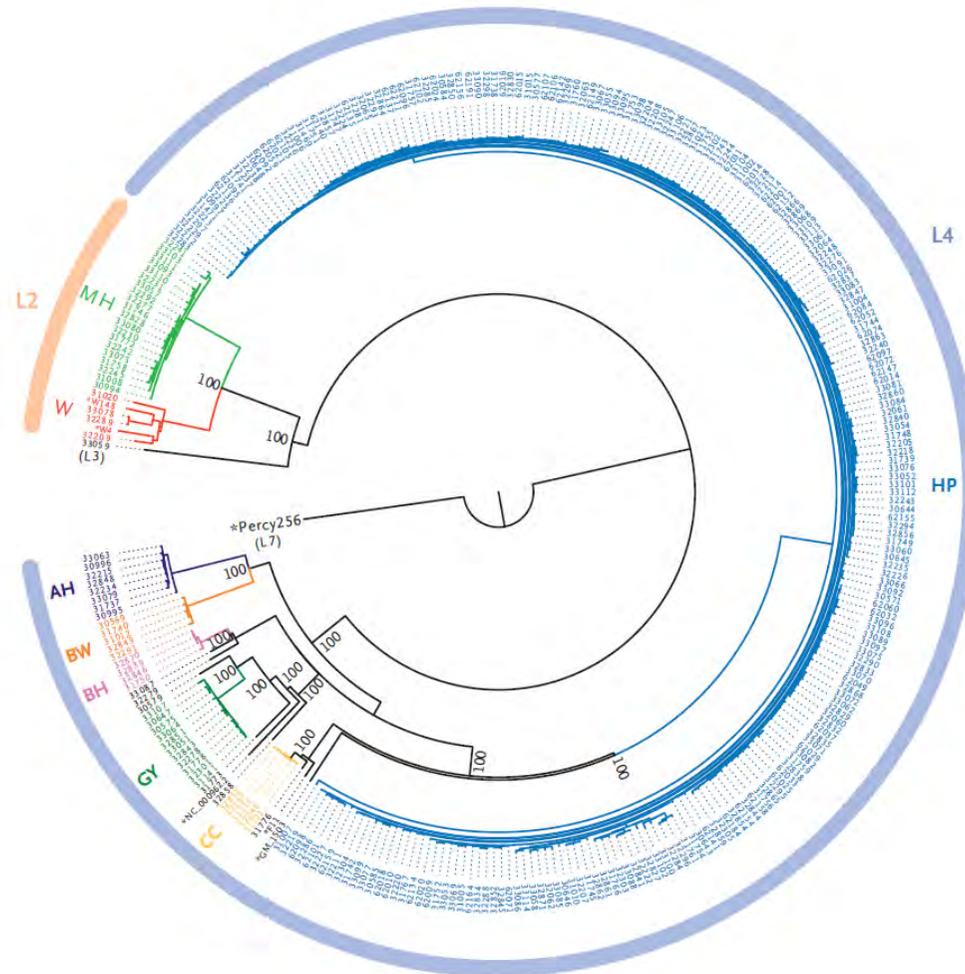


404 tuberculoses XDR en Afrique du Sud (2011-2014)

77% HIV +

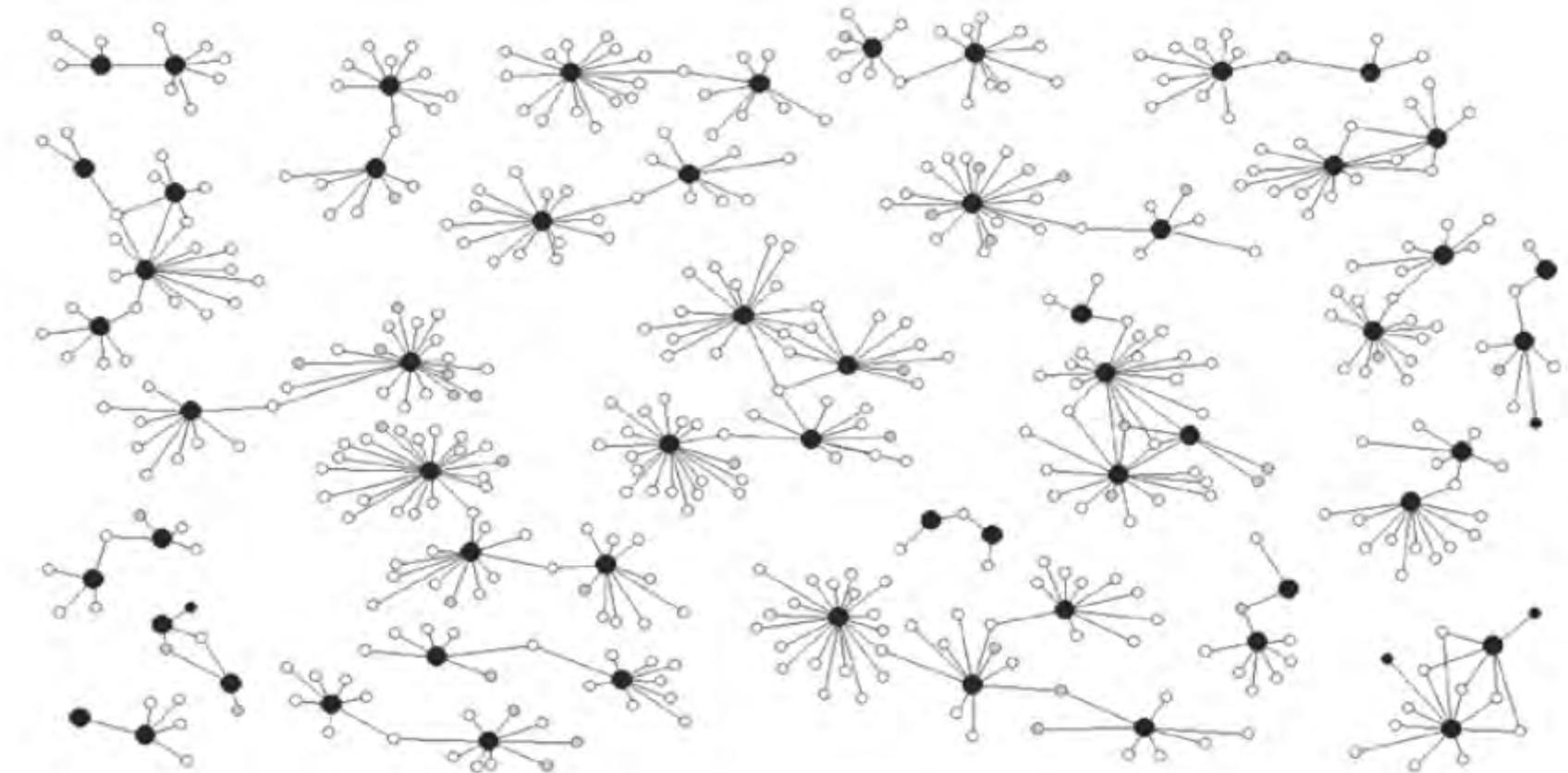
280 (69%) n'ont jamais reçu de traitement antiTB : Résistance transmise

Actualité épidémiologie XDR



Analyse génotypique des souches XDR : 323 (84%) sont reliées : même cluster

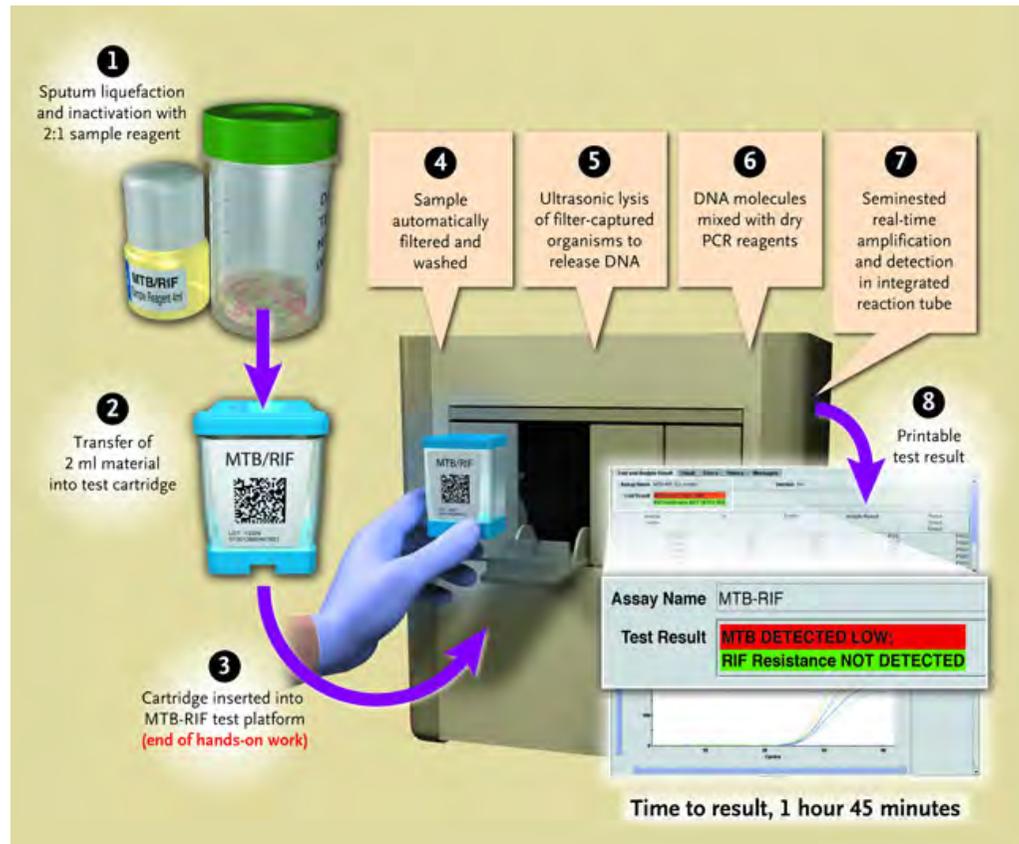
Actualité épidémiologie XDR



Un contact a été retrouvé (hôpital ou domicile) chez 123 (30%) des patients XDR

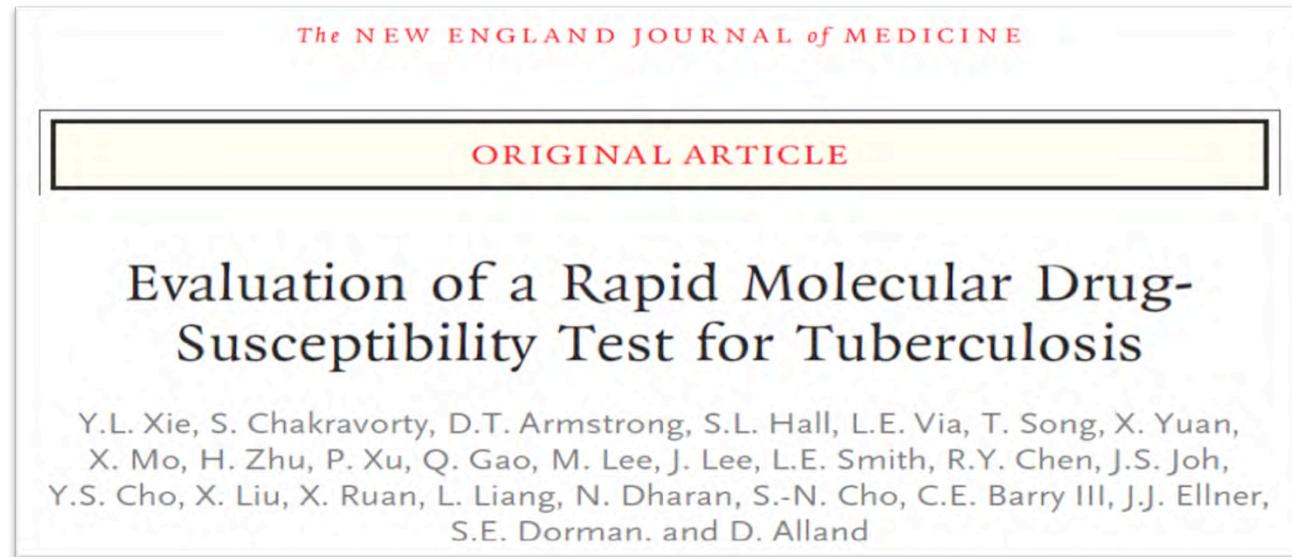
Conclusion : La majorité des cas de TB-XDR d'Afrique du Sud sont probablement dues à une transmission plutôt qu'un traitement inadapté de TB-MDR

Tests génotypiques de résistance : Principes



- En France, 90% des souches résistantes à la RMP le sont aussi à l'INH : MDR
- Dépistage MDR : recherche **systématique** de mutation de résistance à la RMP (HCSP 2013)
- Test MTB-RIF : Détection de *M. tuberculosis* par PCR + Détections des mutations de *rpoB* associées à la résistance à la RMP

Tests génotypiques de résistance pour dépister les TB-XDR ?



Chine et Corée du Sud
308 tuberculoses (C+) dont 55 MDR et 39 XDR

Même principe que le test MTB-RIF

Dépistage XDR : recherche des mutations à l'INH, aux fluoroquinolones et aux aminosides
directement sur le prélèvement

- Gènes *katG* et *inhA* (promoteur) : isoniazide
- Gène *gyrA* : fluoroquinolone
- Gène *rrs* : aminosides

Performance du test comparée aux tests phénotypiques = gold standard

Table 2. Sensitivity and Specificity of the Investigational Assay, with Phenotypic Drug-Susceptibility Testing as the Reference Standard, in the Main Analysis Population for Drug-Susceptibility Testing.

Drug	Investigational-Assay Result + Phenotypic Drug-Susceptibility Test Result*				Sensitivity		Specificity	
	R+R	R+S	S+R	S+S	no./total no.	% (95% CI)	no./total no.	% (95% CI)
	<i>no. of specimens</i>							
Isoniazid†	150	1	30	122	150/180	83.3 (77.1–88.5)	122/123	99.2 (95.6–100.0)
Ofloxacin‡	84	7	11	201	84/95	88.4 (80.2–94.1)	201/208	96.6 (93.2–98.6)
Moxifloxacin, 0.5 µg/ml‡§	78	12	11	200	78/89	87.6 (79.0–93.7)	200/212	94.3 (90.3–97.0)
Moxifloxacin, 2.0 µg/ml‡	51	40	2	210	51/53	96.2 (87.0–99.5)	210/250	84.0 (78.9–88.3)
Kanamycin¶	35	4	14	245	35/49	71.4 (56.7–83.4)	245/249	98.4 (96.0–99.6)
Amikacin¶	29	1	12	256	29/41	70.7 (54.5–83.9)	256/257	99.6 (97.9–100.0)

La sensibilité du test varie de 70 à 96% et la spécificité de 84 à 100%

Performance du test comparée aux séquençages des gènes

Table 3. Sensitivity and Specificity of the Investigational Assay, with DNA Sequencing as the Reference Standard, in the Main Analysis Population for Drug-Susceptibility Testing.*

Drug	Investigational-Assay Result + DNA Sequencing Result†				Sensitivity		Specificity	
	M+M	M+NM	NM+M	NM+NM	no./total no.	% (95% CI)	no./total no.	% (95% CI)
	no. of specimens							
Isoniazid‡	151	0	3	149	151/154	98.1 (94.4–99.6)	149/149	100.0 (97.6–100.0)
Fluoroquinolones§	91	0	4	208	91/95	95.8 (89.6–98.8)	208/208	100.0 (98.2–100.0)
Kanamycin¶	38	1	3	256	38/41	92.7 (80.1–98.5)	256/257	99.6 (97.9–100.0)
Amikacin¶	30	0	1	267	30/31	96.8 (83.3–99.9)	267/267	100.0 (98.6–100.0)

Séquençage des gènes cibles :
katG + *inhA* (promoteur) = INH
gyrA + *gyrB* = fluoroquinolones
rrs et *eis* = aminosides

Tests génotypiques de résistance, conclusions

Bonne performance du test dans **une région de forte incidence de tuberculoses XDR**

Permet un dépistage **rapide** des TB XDR

Limites :

- Performances des tests génotypiques variables en fonction de **l'origine géographique des souches**
- **Forte proportion de prélèvements M+** dans cette étude qui améliore les performances du test

TB-MDR : Traitement court chez les patients non exposés aux molécules de 2^{ème} ligne

Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries

A Trébucq,* V. Schwoebel,* Z. Kashongwe,[†] A. Bakayoko,[‡] C. Kuaban,[§] J. Noeske,[¶] S. Hassane,[#] B. Souleymane,[#] A. Piubello,[#] F. Ciza,^{**} V. Fikouma,^{††} M. Gasana,^{‡‡} M. Ouedraogo,^{§§} M. Gninafon,^{¶¶} A. Van Deun,^{##} D. M. Cirillo,^{***} K. G. Koura,^{*†††††} H. L. Rieder^{§§§}

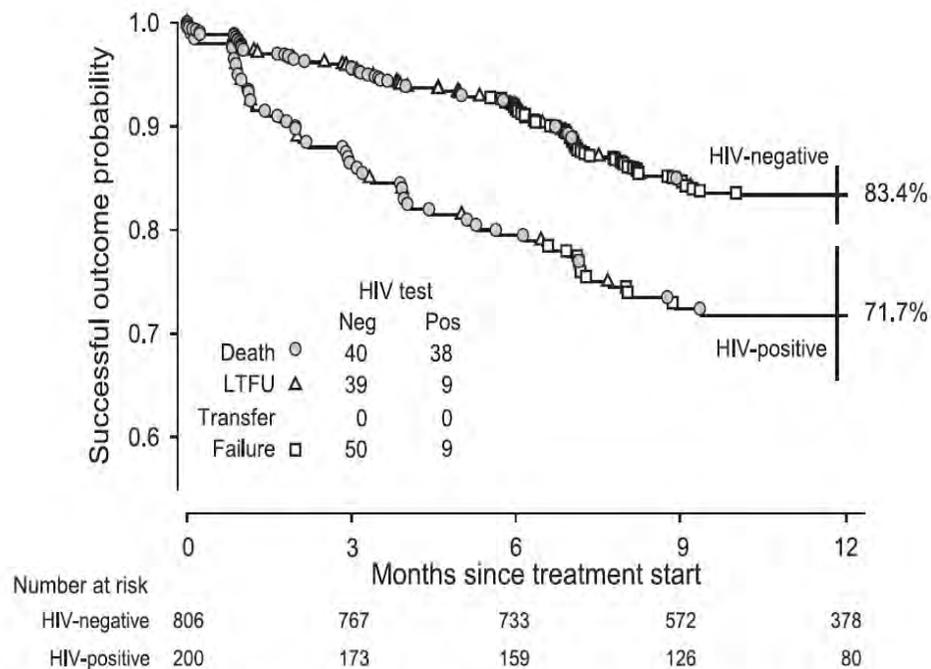


Figure Kaplan-Meier probability analysis of successful MDR-TB treatment outcome.

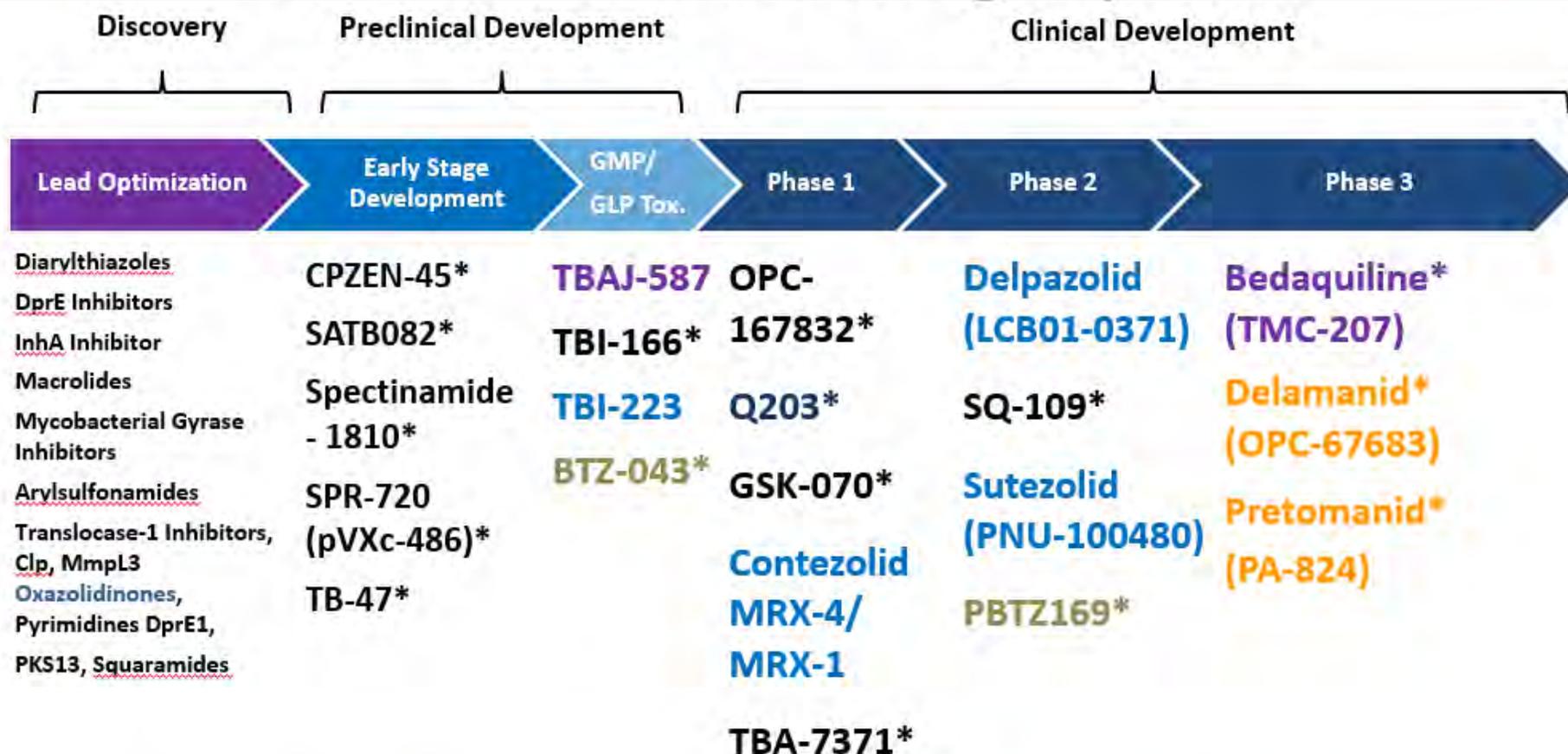
Traitement court : 9 mois
 Moxifloxacin + clofazimine + ethambutol + pyrazinamide + (kanamycine + isoniazide forte dose + prothionamide les 4 à 6 premiers mois)

9 pays africains
 1006 MDR-TB dont 19,9% HIV+

Mortalité est plus importante chez les VIH+ :
 19,0 % vs. 5,0%

Confirme la possibilité d'un traitement court

Tuberculose, molécules en développement



*New chemical class. Known chemical classes for any indication are color coded: **fluoroquinolone**, **rifamycin**, **oxazolidinone**, **nitroimidazole**, **diarylquinoline**, **benzothiazinone**, imidazopyridine amide.

[†]New Molecular Entities not yet approved, being developed for TB or only conditionally approved for TB. Showing most advanced stage reported for each. Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical>

Ongoing projects without a lead compound series identified can be viewed at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/discovery>



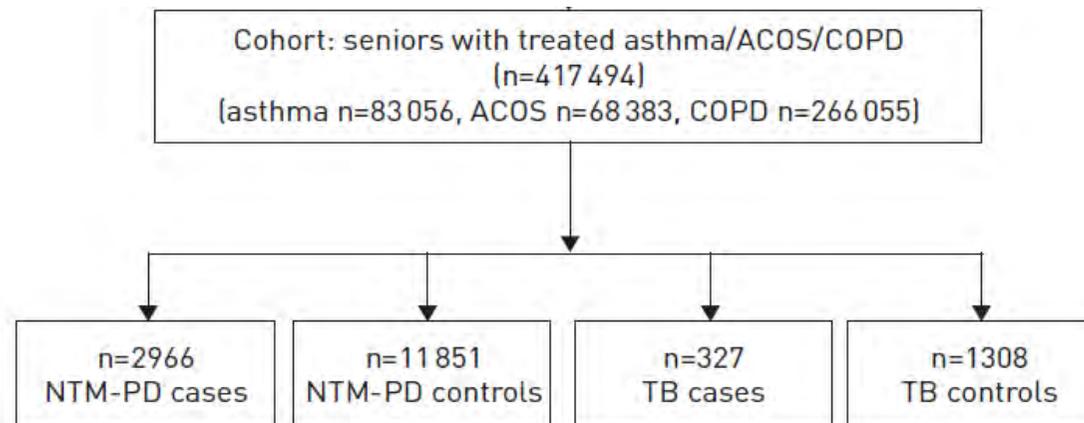
www.newtbdrugs.org

Updated: September 2017

CSI : risque de mycobactérioses pulmonaires ?



Canada, **patients >66 ans avec bronchopathie chronique** (Asthme, BPCO et overlap sd) traitée de 2001 à 2013



Déterminer le risque de mycobactériose associée à l'utilisation des CSI dans ces pathologies

Infections à MNT et CSI

TABLE 3 Odds ratios for treated nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD)[#] according to inhaled corticosteroid (ICS) exposure

	Treated NTM-PD cases [¶]	Controls ⁺	Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR [§] (95% CI)	p-value
No ICS use	77 (19.4)	504 (31.7)	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
Prior ICS use	65 (16.3)	353 (22.2)	1.25 (0.87–1.79)	0.234	1.13 (0.72–1.78)	0.605
Current ICS use	256 (64.3)	735 (46.2)	2.39 (1.79–3.19)	<0.001	1.65 (1.07–2.56)	0.024

TABLE 4 Distribution of nontuberculous mycobacterial species causing pulmonary disease (NTM-PD) and odds ratios comparing current inhaled corticosteroid (ICS) use with no ICS use

	NTM-PD cases [#]	Controls [¶]	Adjusted OR ⁺ (95% CI)	p-value
MAC	1877 (63.3)	7495	1.87 (1.55–2.55)	<0.001
<i>Mycobacterium xenopi</i>	811 (27.3)	3244	2.04 (1.54–2.70)	<0.001
Other NTM	278 (9.4)	1112	1.55 (0.95–2.52)	0.077

Utilisation des CSI = FDR de MNT (*M. avium* et *M. xenopi*)

Infections à MNT et CSI

TABLE 2 Odds ratios for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) according to inhaled corticosteroid (ICS) exposure

	NTM-PD cases [#]	Controls [¶]	Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR ⁺ (95% CI)	p-value
All OLD						
No ICS use	592 (20.0)	4175 (35.2)	1.0 (reference)		1.0 (reference)	
Prior ICS use	469 (15.8)	2647 (22.3)	1.30 (1.14–1.48)	0.001	0.94 (0.80–1.11)	0.465
Current ICS use	1905 (64.2)	5029 (42.4)	2.87 (2.59–3.19)	<0.001	1.86 (1.60–2.15)	<0.001
Fluticasone	1576 (53.1)	3779 (31.9)	3.18 (2.85–3.54)	<0.001	2.09 (1.80–2.43)	<0.001
Budesonide	291 (9.8)	1070 (9.0)	2.05 (1.75–2.40)	<0.001	1.19 (0.97–1.45)	0.089
Other ICS [¶]	38 (1.28)	180 (1.5)	1.59 (1.11–2.28)	0.012	1.29 (0.86–1.93)	0.223

Sur risque avec la fluticasone mais pas le budesonide

Relation dose / effet avec la dose cumulée de CSI consommée sur 1 an

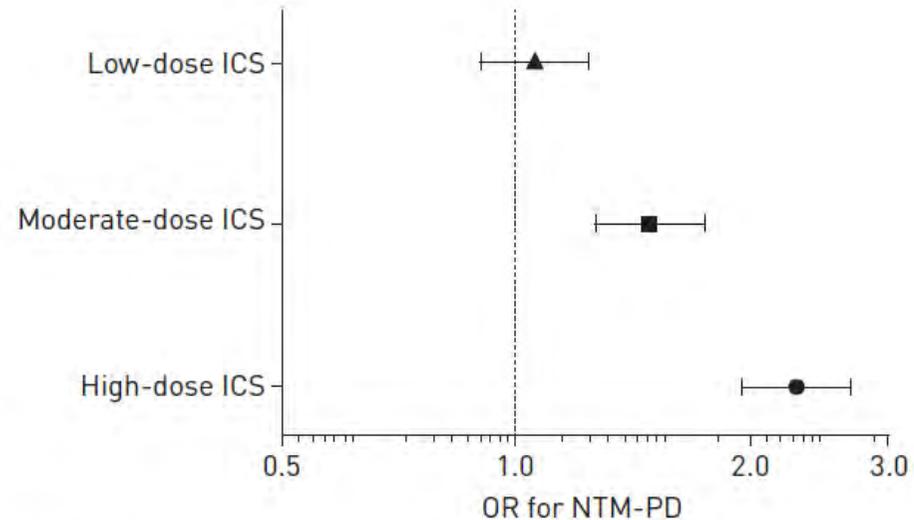


FIGURE 2 Odds ratios (95% CIs) for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) by tertiles of cumulative inhaled corticosteroid (ICS) dose in the year prior to index date, compared with no ICS use.

Tuberculose et CSI

TABLE 5 Odds ratios for tuberculosis (TB) according to inhaled corticosteroid (ICS) exposure

	TB cases [#]	Controls	Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR* (95% CI)	p-value
No ICS use	107 (32.7)	497 (38.0)	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
Prior ICS use	66 (20.2)	310 (23.7)	1.00 (0.71–1.42)	0.989	0.89 (0.58–1.37)	0.603
Current ICS use	154 (47.1)	501 (38.3)	1.47 (1.10–1.96)	0.009	1.43 (0.95–2.16)	0.090

Pas de sur risque de tuberculose associé à l'utilisation des CSI dans cette étude

Amikacine inhalée dans les MNT en échec de traitement

ORIGINAL ARTICLE

Randomized Trial of Liposomal Amikacin for Inhalation in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease

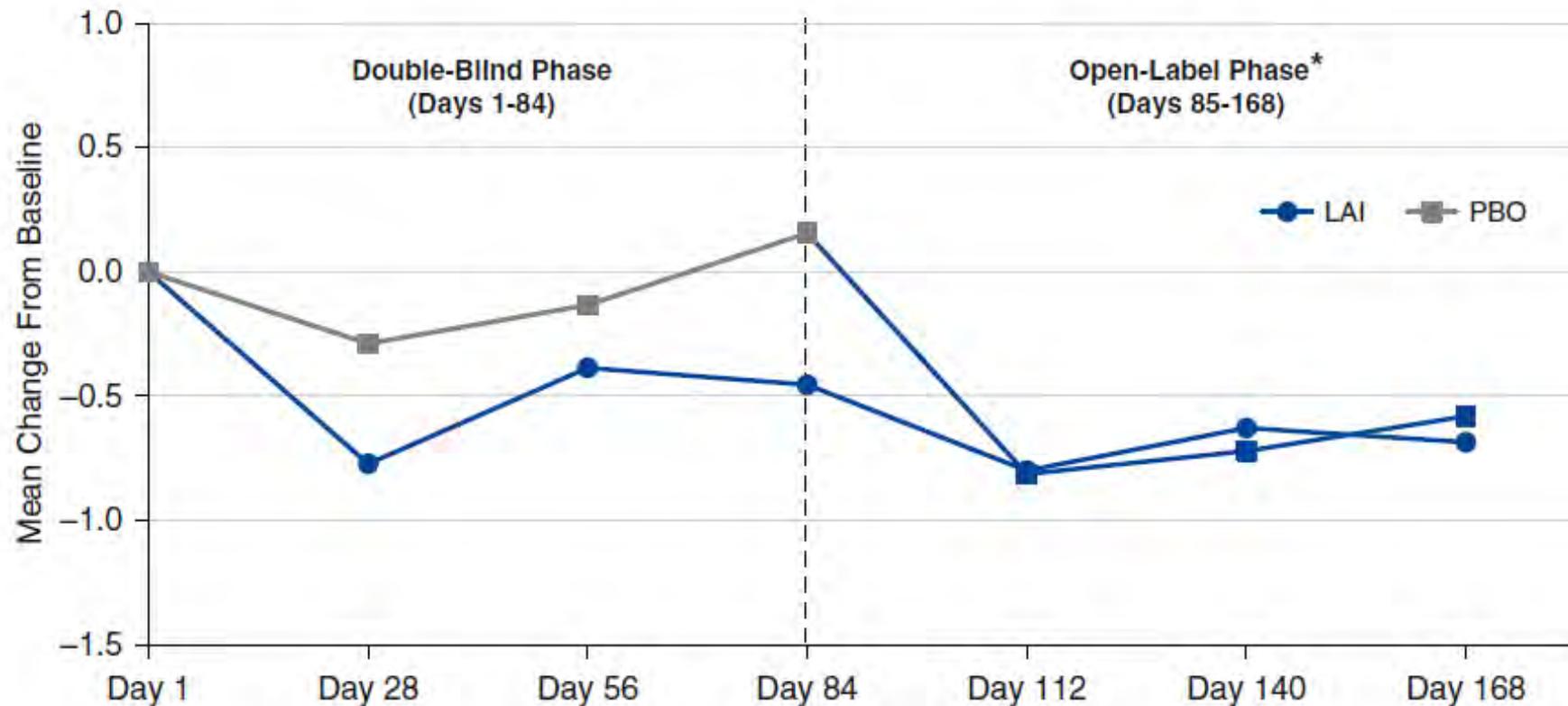
Kenneth N. Olivier¹, David E. Griffith², Gina Eagle³, John P. McGinnis II³, Liza Micioni³, Keith Liu³, Charles L. Daley⁴, Kevin L. Winthrop⁵, Stephen Ruoss⁶, Doreen J. Addrizzo-Harris⁷, Patrick A. Flume⁸, Daniel Dorgan⁹, Matthias Salathe¹⁰, Barbara A. Brown-Elliott², Renu Gupta^{3,11}, and Richard J. Wallace, Jr.²

Etude de phase 2 : amikacine liposomale inhalée dans les mycobactérioses pulmonaires (MAC + *abcessus*) en échec de traitement

44 patients avec amikacine 590 mg/jours vs. 45 patients avec placebo

84 jours

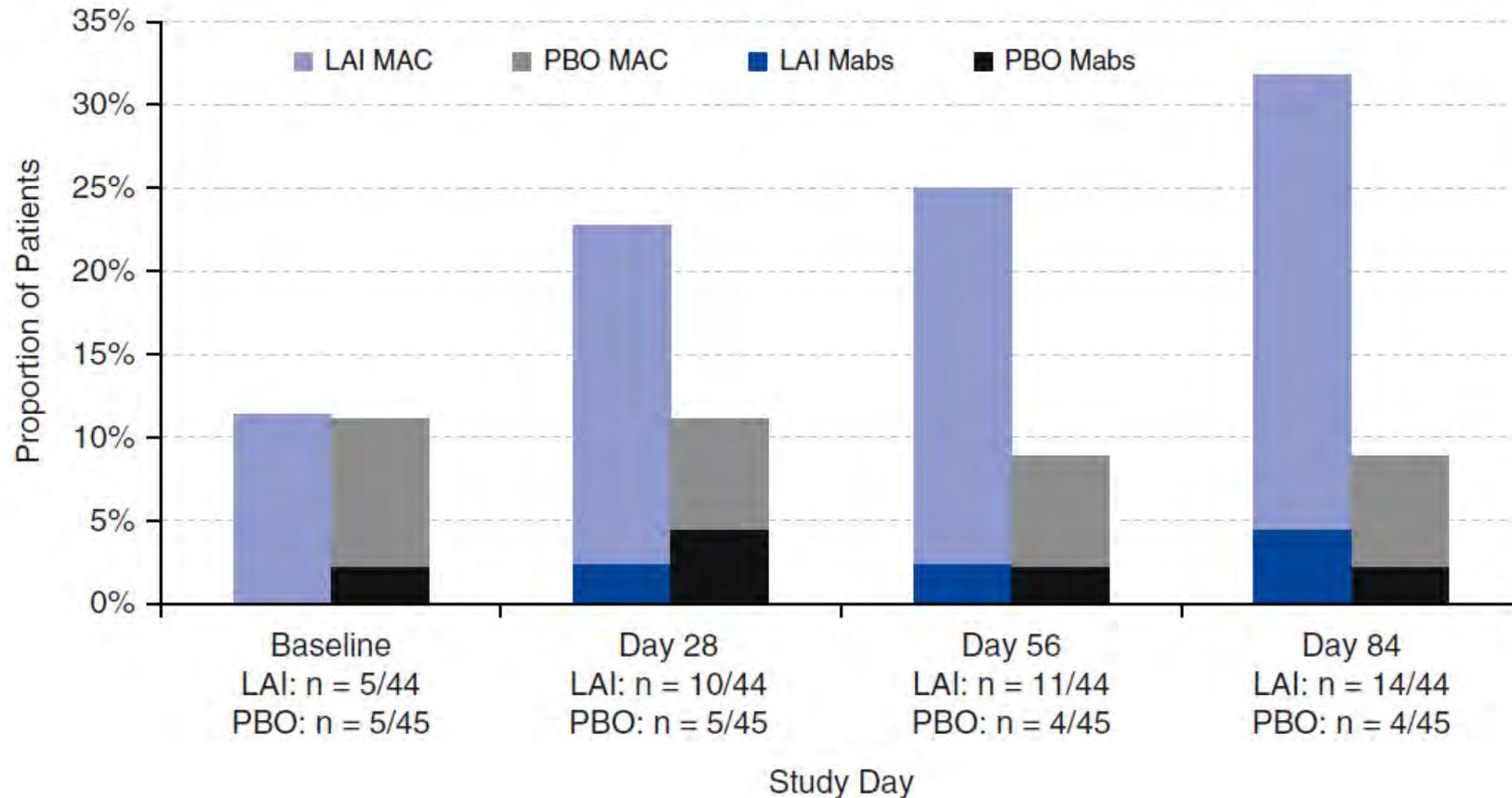
Critère principal : Décroissance charge bacillaire des expectorations entre J0 et J84



$p = 0,072$

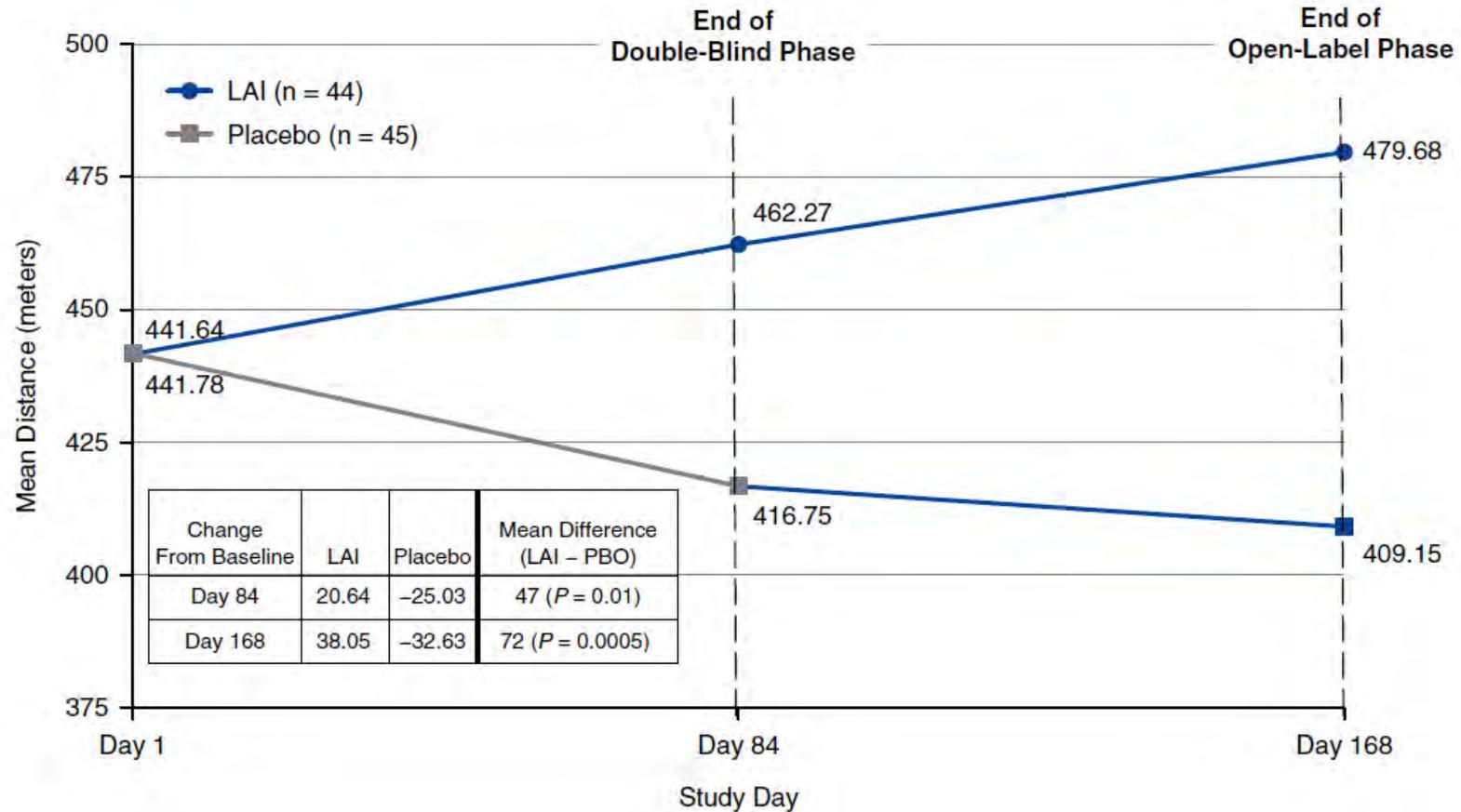
Pas de différence entre les 2 groupes à J84

Critères secondaires : Négativation des cultures d'expectoration à J84



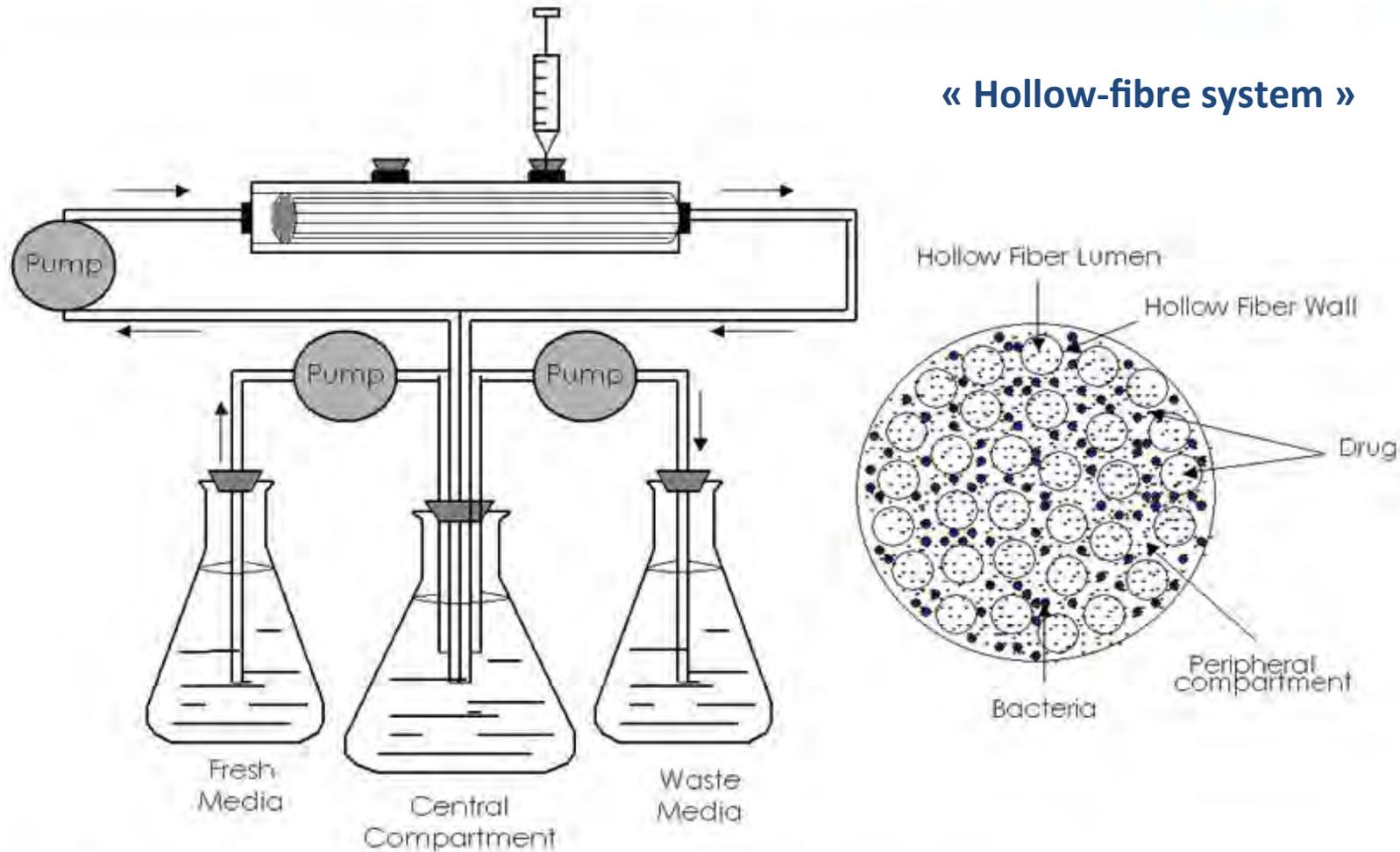
32% dans le groupe amikacine vs. 9% dans le groupe placebo (p = 0,006)

Critères secondaires : Amélioration des performances du test de marche de 6 min à J84



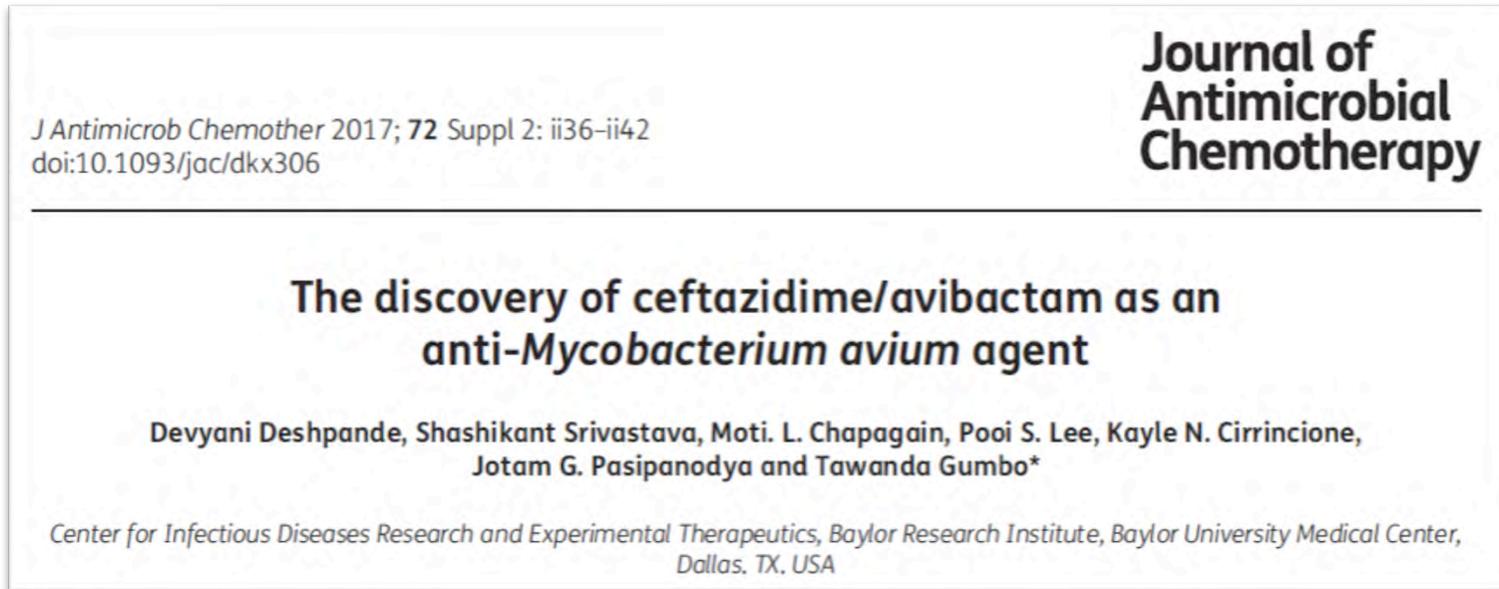
+20,6 m dans le groupe amikacine vs. -25,0 m dans le groupe placebo (p = 0,017)

Quelles nouvelles molécules contre *M. avium* ? une réponse des modèles *in vitro*



Gumbo T, et al. (2006) *J Infect Dis* 2006;195:194-201

Association Ceftazidime + Avibactam et *M. avium*



Association Ceftazidime + Avibactam : 2/0,5G toutes les 8h

Activité bactéricide sur *M. avium* aux concentrations pulmonaires (modèle *in vitro*)

Meilleure activité que azithromycine et ethambutol ?

Tedizolid et *M. avium*

J Antimicrob Chemother 2017; 72 Suppl 2: ii30–ii35
doi:10.1093/jac/dkx305

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Tedizolid is highly bactericidal in the treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease

Devyani Deshpande, Shashikant Srivastava, Jotam G. Pasipanodya, Pooi S. Lee and Tawanda Gumbo*

Center for Infectious Diseases Research and Experimental Therapeutics, Baylor Research Institute, Baylor University Medical Center,
Dallas, TX, USA

Linezolid est bactericide sur *M. avium* (Deshpande JAC 2017)

Tedizolid 200 mg/j, en monothérapie

Activité bactéricide sur *M. avium* aux concentrations pulmonaires (modèle *in vitro*)

Nouveau régime CARTM et *M. avium* ?

J Antimicrob Chemother 2017; 72 Suppl 2: ii48–ii53
doi:10.1093/jac/dkx307

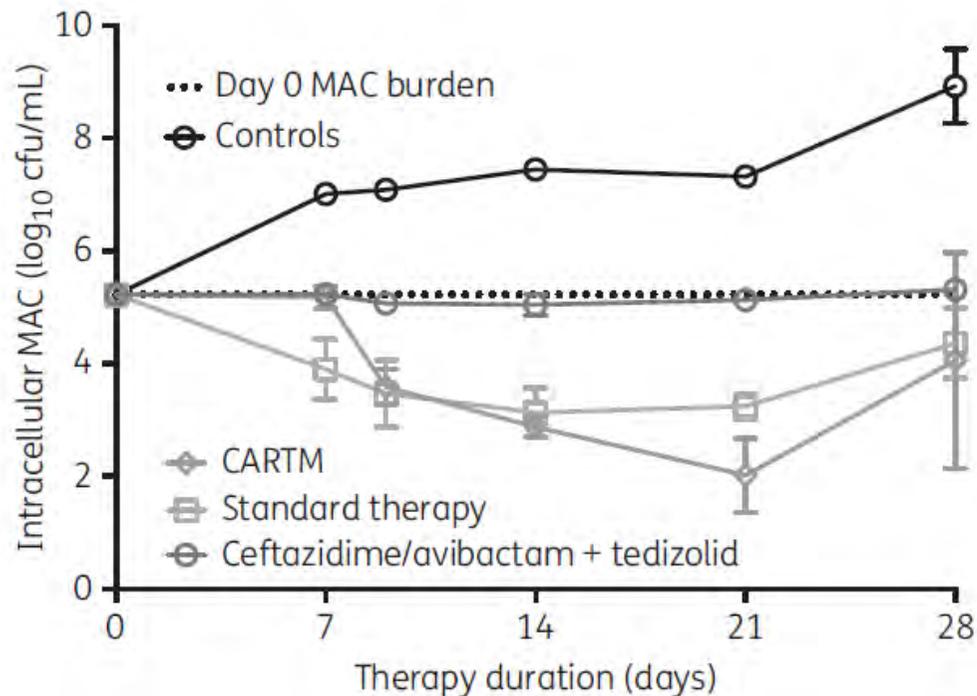
Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

A novel ceftazidime/avibactam, rifabutin, tedizolid and moxifloxacin (CARTM) regimen for pulmonary *Mycobacterium avium* disease

Devyani Deshpande, Shashikant Srivastava, Jotam G. Pasipanodya, Pooi S. Lee and Tawanda Gumbo*

Center for Infectious Diseases Research and Experimental Therapeutics, Baylor Research Institute, Baylor University Medical Center, Dallas, TX, USA

Nouveau régime thérapeutique : **CARTM**
Ceftazidime/Avibactam 2/0,5g /8h
Rifabutin 300mg/j
Tedizolid 200mg/j
Moxifloxacin 800 mg/j



CARTM activité bactéricide > ARE
Nouveau régime ?
Raccourcir le traitement ?



Hôpitaux
Universitaires
Est Parisien

T E N O N



FACULTÉ DE MÉDECINE
PIERRE & MARIE CURIE

jeudi 30 novembre
vendredi 1^{er} décembre
2017

5^{es}
JOURNÉES
du **GREPI**

Campus Caggemini
Les Fontaines
67 route de Chantilly
Gouzieux
60501 Chantilly Cedex
France

GREPI SPF

Organisation Margaux Orange - Tél. 01 42 21 15 25 - email : JourneesGREPI@margauxorange.com

Merci de votre attention