

Prise en charge de la tuberculose multi-résistante

David Fage

Service de Chimie Médicale

Plan

- Epidémiologie mondiale et belge
- Pathogenèse TB
- Arsenal thérapeutique
- Mécanismes de résistance et sélection MDR-TB
- Suivi pharmacologique des anti-TB

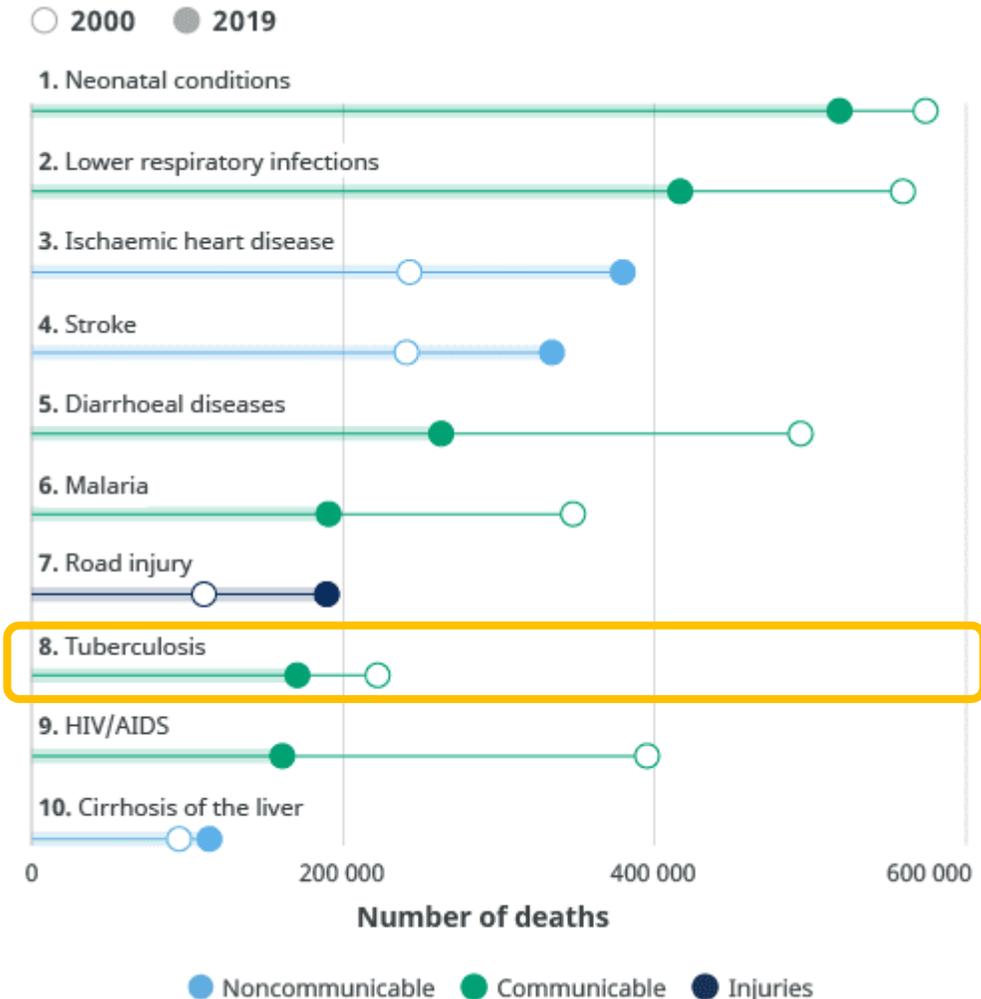
Définitions

- **RR-TB** (Rifampicin-Resistant TB): résistance isolée à RMP
- **MDR-TB** (Multi-drug resistant TB): résistance à INH + RMP
- **XDR-TB** (Extensively-drug resistant TB): INH + RMP + FQ + injectable de 2^{ème} ligne
- **Pré-XDR-TB**: INH + RMP + FQ ou injectable

Introduction

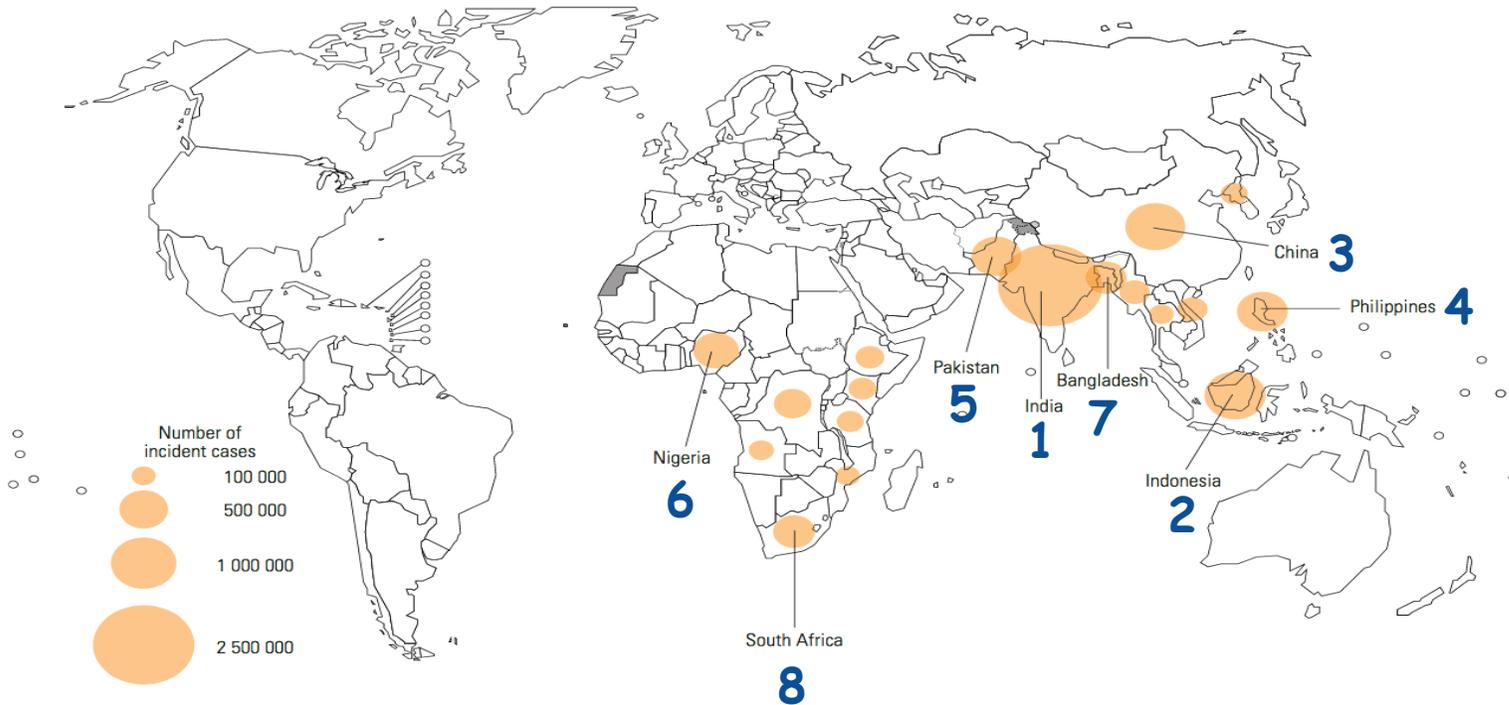
- Problème de santé public majeur au XXI^{ème} siècle
- Genre Mycobacterium:
 - Complexe *M. tuberculosis* (pathogènes strictes)
 - *M. tuberculosis (Mtb)*
 - *M. africanum*
 - *M. bovis*
 - *M. canettii*
 - Atypiques (pathogènes opportunistes)
- Mtb:
 - Germe aérobie obligatoire et intracellulaire facultatif
 - Bacille Gram positif
 - Paroi riche en lipides (>60%)

Principales causes de décès dans les pays à bas revenus (OMS 2020)



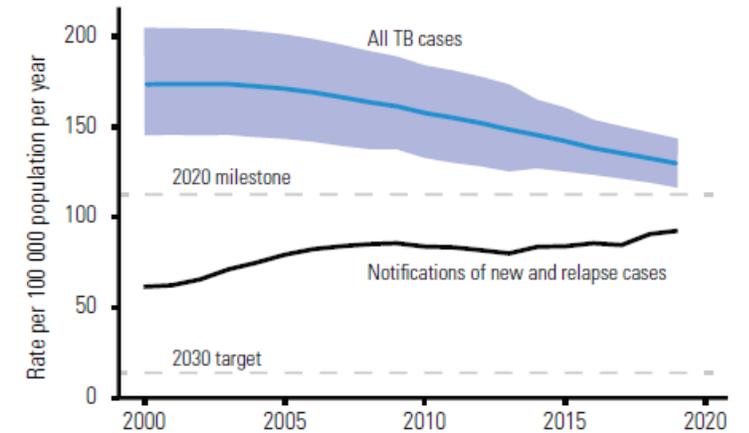
Epidémiologie

- Mondial: 2/3 des cas répartis sur 8 pays

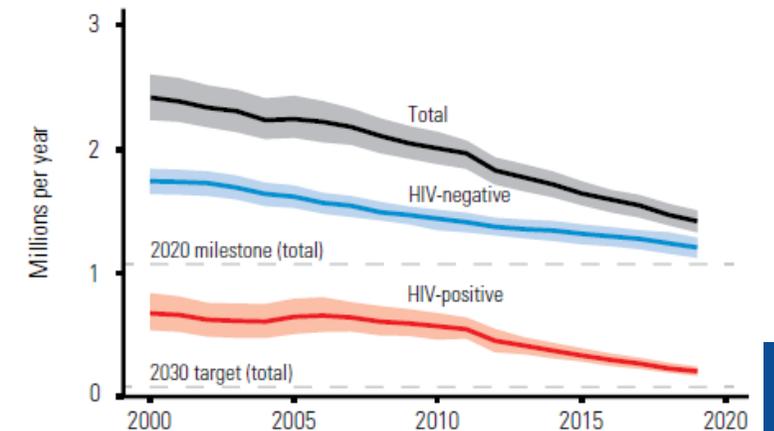


Pays ayant une incidence TB de min. 100.000 cas (OMS 2020)

Incidence TB 2000-2019 (OMS 2020)



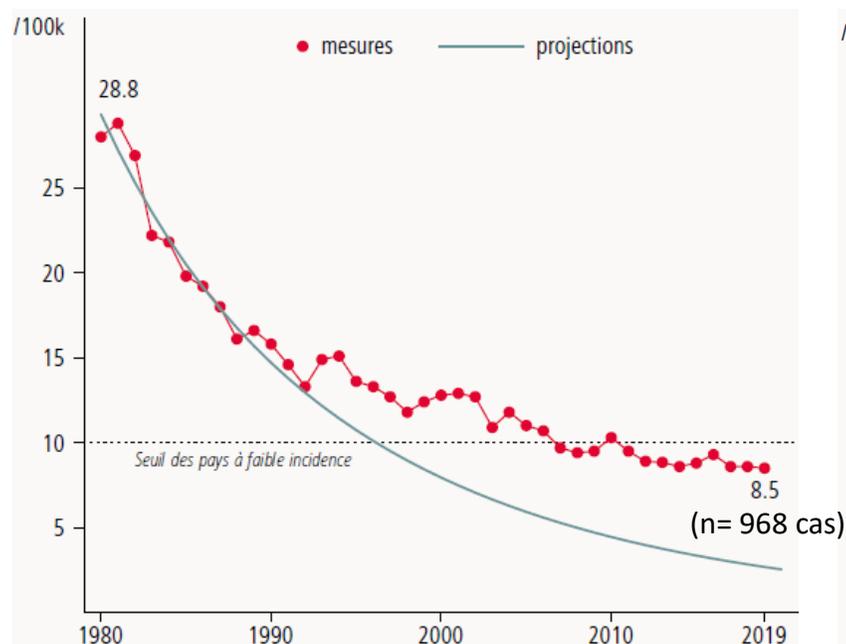
Nbre décès par TB 2000-2019 (OMS 2020)



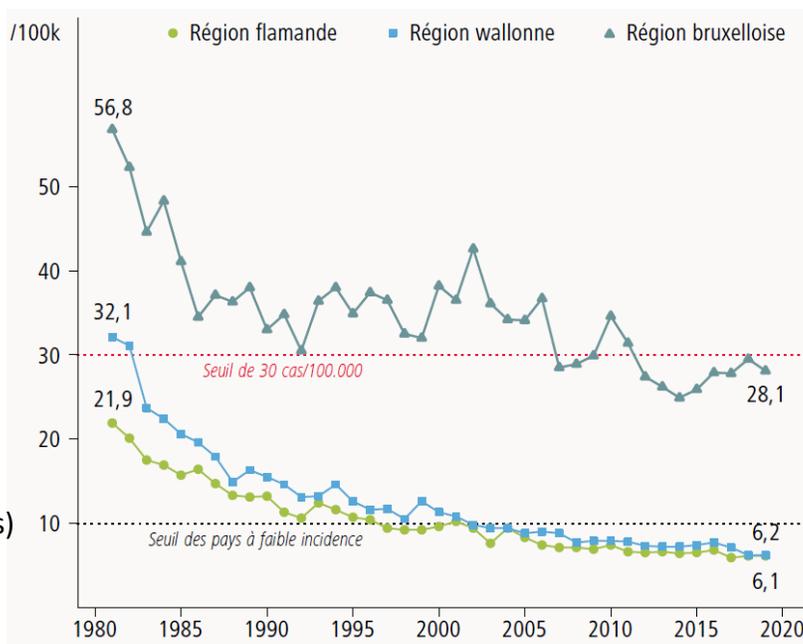
Epidémiologie

- Belgique (2019):
 - Pays à faible incidence selon le seuil de l'OMS
 - Ratio H:F de 2
 - 40,3% entre 25 – 44 ans

Incidence TB en Belgique 1980-2019 (FARES 2021)



Incidence TB dans les 3 régions 1981-2019 (FARES 2021)



| | Total | |
|------------------------------------|------------|------------|
| | n | % |
| Monorésistance | 30 | 4,2 |
| INH | 24 | 3,4 |
| RMP | 2 | 0,3 |
| EMB | 4 | 0,6 |
| Polyrésistance | 1 | 0,1 |
| INH + EMB | 1 | 0,1 |
| RMP + EMB | 0 | 0,0 |
| Multirésistance | 15 | 2,1 |
| INH + RMP | 7 | 1,0 |
| INH + RMP + EMB | 8 | 1,1 |
| Résistance globale* | | |
| INH | 40 | 5,7 |
| RMP | 17 | 2,4 |
| EMB | 13 | 1,8 |
| ≥ 1 antituberculeux | 46 | 6,5 |
| Nombre total antibiogrammes | 707 | |

*Isolée ou combinée à d'autres résistances

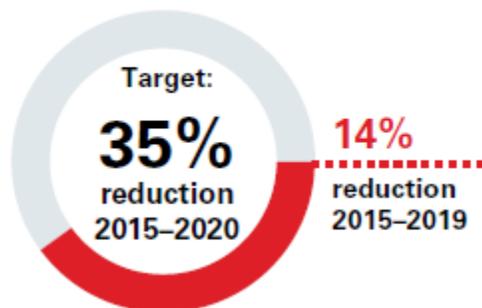
Objectifs OMS



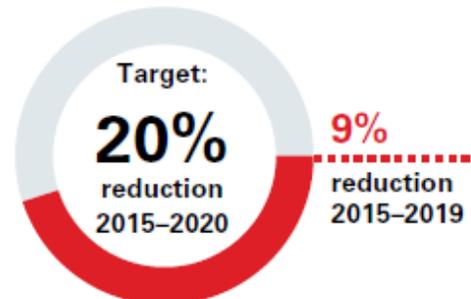
- « End TB Strategy » adopté par tous les pays membre OMS en 2014

| VISION | A WORLD FREE OF TB – zero deaths, disease and suffering due to TB | | | |
|--|--|------|-----------------------|-------------|
| GOAL | END THE GLOBAL TB EPIDEMIC | | | |
| INDICATORS | MILESTONES | | TARGETS | |
| | 2020 | 2025 | SDG 2030 ^a | END TB 2035 |
| Percentage reduction in the absolute number of TB deaths (compared with 2015 baseline) | 35% | 75% | 90% | 95% |
| Percentage reduction in the TB incidence rate (compared with 2015 baseline) | 20% | 50% | 80% | 90% |
| Percentage of TB-affected households facing catastrophic costs due to TB (level in 2015 unknown) | 0% | 0% | 0% | 0% |

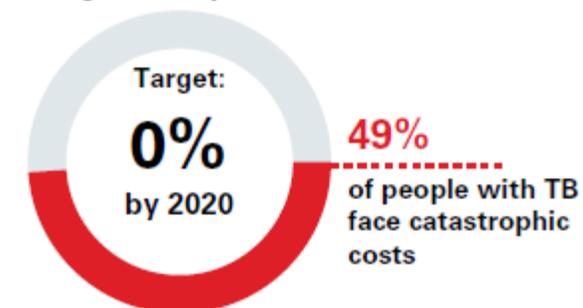
Number of TB deaths



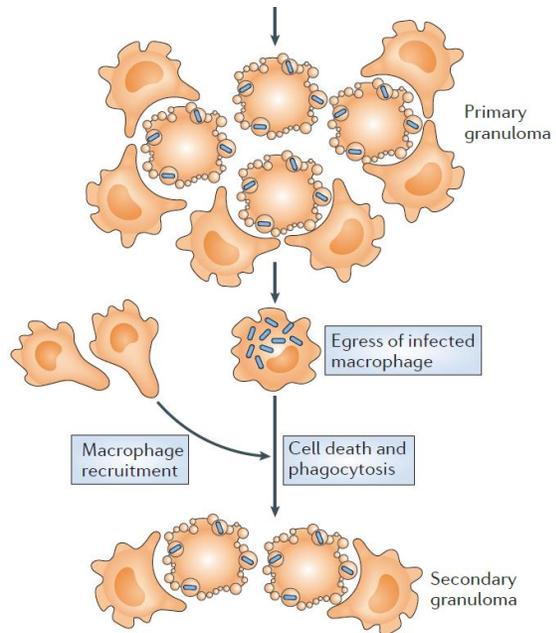
TB incidence rate



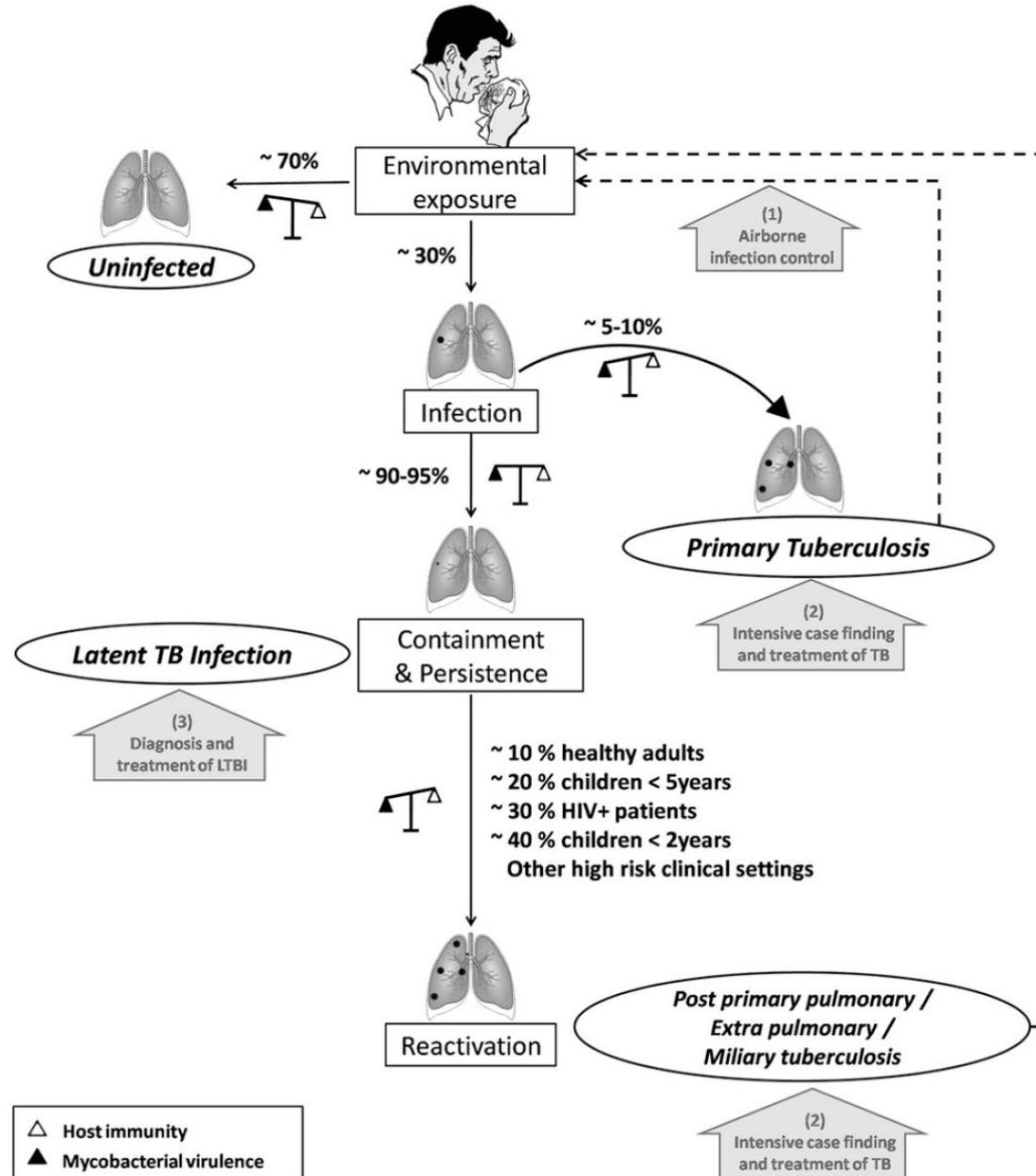
Percentage of people with TB facing catastrophic costs



Pathogenèse



Ramakrishnan L., Nat. Rev. Immunol., (2012) 12: 352–366

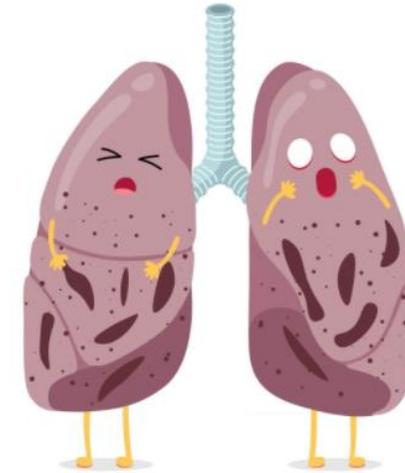


Sharma et al., Chest (2012) 14: 761-773

TB active

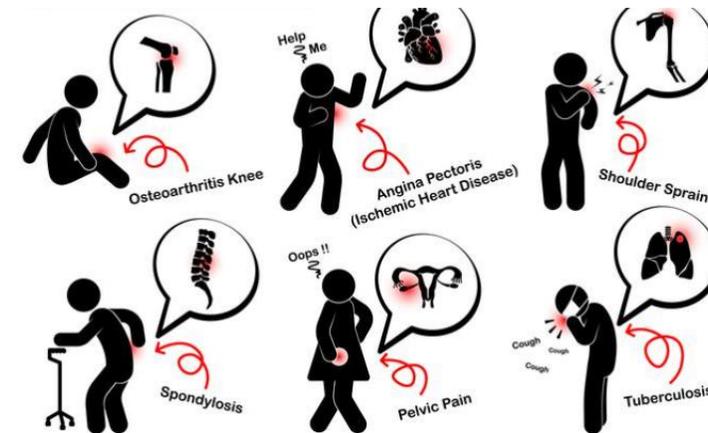
- **Forme pulmonaire:**

- 70 – 80% des cas
- 3 formes:
 - Classique: lésions dans les lobes supérieurs
 - Miliaire: dissémination dans l'organisme
 - Pleurale: épanchement pleural



- **Forme extra-pulmonaire**

- 20 – 30% des cas
- Plusieurs localisations possibles
 - Ganglionnaire
 - Ostéo-articulaire
 - Péritonéale
 - Méningée
 - Péricardique



Diagnostic

- Combinaison de critères:

- Cliniques



fever



fatigue



weight loss



persistent cough

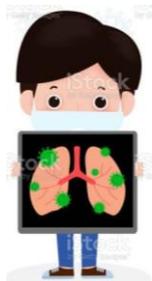


blood in cough



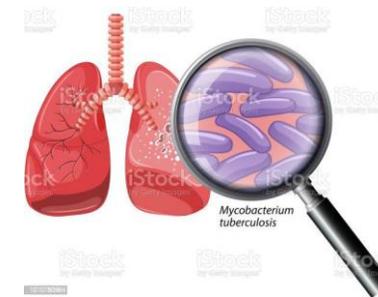
night sweats

- Radiologiques



Foyer pulmonaire radiologique compatible, pleurésie, adénopathies nécrotiques, hépatomégalie, granulomes péritonéaux ...,

- Microbiologiques (**diagnostic de certitude**)



- Anatomo-pathologiques (biopsie pour TB extra-pulmonaire)

- (*Facteurs de risques de développer la TB*)

Arsenal thérapeutiques

- Ligne du temps du développement des anti-TB



Wong E. et al., Trends Microbiol. (2013); 21(9): 493–501.

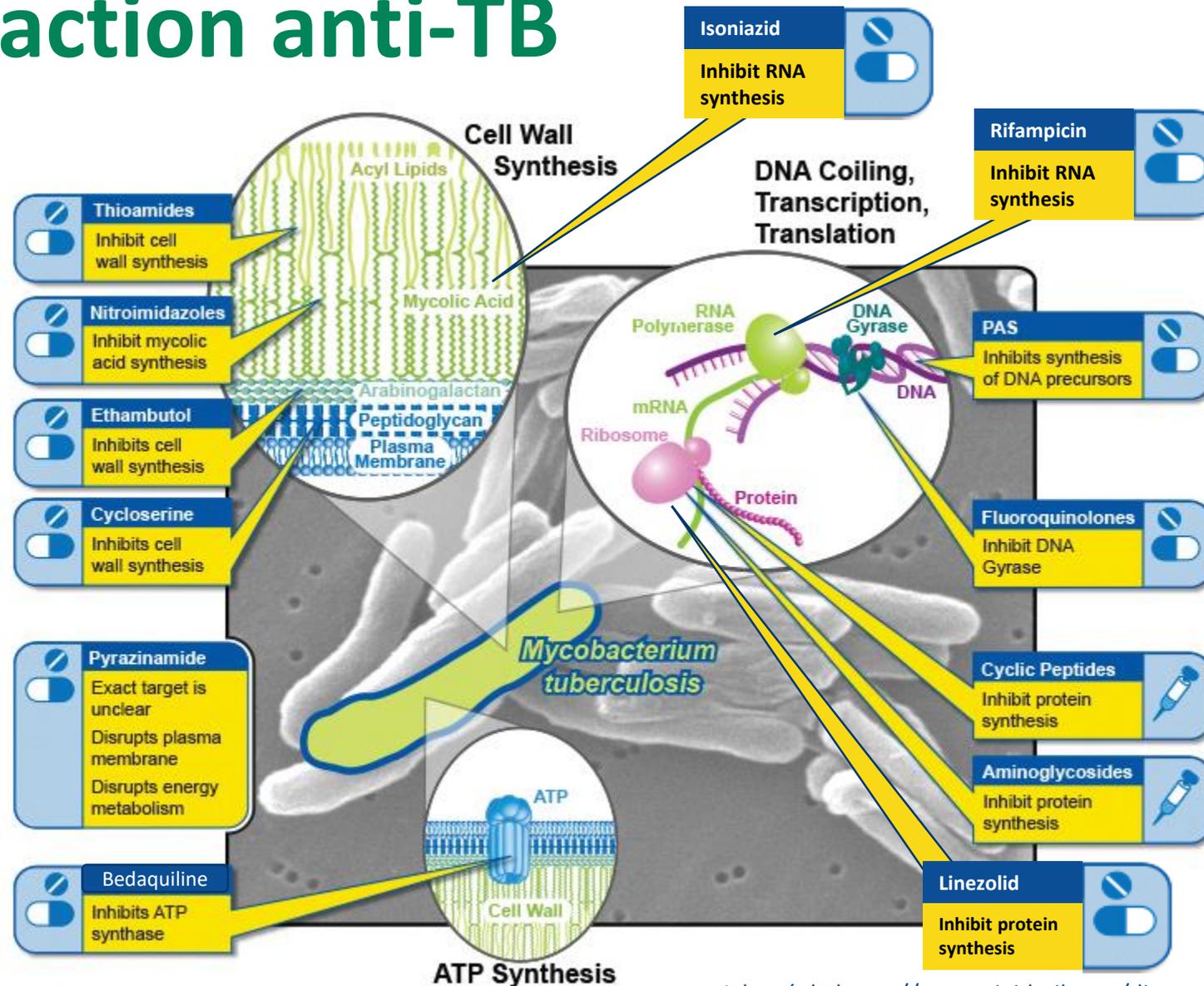
- 3 populations durant TB active:
 - Bacilles en phase de **multiplication active** responsable de la contagiosité et apparition résistance
 - ➔ Destruction par drogue à effet bactéricide
 - Bacilles en phase de **multiplication sporadique** responsable des rechutes à l'arrêt de la thérapie
 - ➔ Elimination par drogue à effet stérilisant
 - Bacilles en phase de latence **métaboliquement inactive**
 - ➔ Eradication par la durée du traitement

Activité des antituberculeux

| Activité | Prévention R | Activité bactéricide | Activité stérilisante |
|----------|--|---|--|
| Elevée | Rifampicine Isoniazide Ethambutol | Isoniazide Rifampicine Bédaquiline Délamanide | Rifampicine Pyrazinamide |
| Modérée | Injectables Fluoroquinolones Ethionamide Cyclosérine PAS Linézolide | Injectables Fluoroquinolones Linézolide Carbapénèmes ? | Fluoroquinolones ? Injectables Linézolid ? |
| Basse | Pyrazinamide ? | Ethionamide Pyrazinamide | Isoniazide |

Camirero JA. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis (2013).

Mode d'action anti-TB



Mécanismes de résistance de Mtb

- Mutations chromosomiques 

| Médicaments | Taux de mutation spontanée de R |
|-----------------------|---------------------------------|
| Isoniazide (INH) | $10^{-5/-6}$ |
| Rifampicine (RMP) | $10^{-7/-8}$ |
| Ethambutol (EMB) | 10^{-5} |
| Fluoroquinolones (FQ) | $2*10^{-6}$ à $2*10^{-8}$ |



INH > RMP/EMB > PZA > 2^{ème} ligne

↗ risque avec charge bacillaire

↗ risque selon la lignée (*Beijing*)

Probabilité de développer R à 3 ATB: 10^{-18} à 10^{-20}

- Mécanismes de résistance:

- Diminution de la perméabilité de la paroi (INH, RMP, EMB)
- Surexpression de pompes à efflux (INH, bédaquiline et FQ → XDR-TB)
- Modification de la drogue ou de la cible (macrolides, capréomycine et bédaquiline)
- Cible “mimick” (FQ)



Mécanismes de résistance de Mtb

- Mutations chromosomiques 

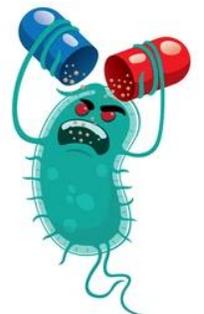
- Dookie N. *et al.*, J. Antimicrob. Chemother. (2018) 73: 1138–1151 (doi:10.1093/jac/dkx506)

| Drug | Associated MIC (mg/L) | Mutation frequency among resistant isolates (%) | Compensatory mechanisms |
|---|-----------------------|---|------------------------------|
| Isoniazid: inhibition of cell wall mycolic acid synthesis | | | |
| <i>katG</i> | 0.02–0.2 | 70 | <i>oxyR'</i> and <i>ahpC</i> |
| <i>inhA</i> | | ~10 | |
| <i>kasA</i> | | ~10 | |
| Rifampicin: inhibition of RNA synthesis | | | |
| <i>rpoB</i> | 0.05–1 | 95 | <i>rpoA</i> and <i>rpoC</i> |

- Mutations plasmidiques 

- Biodisponibilité des médicaments

- Non-adherence (<60%): échec thérapeutique >>> émergence de résistance 
- Variabilité pharmacocinétique (PK) 
 - Taux infra-thérapeutique prolongé



Emergence de MDR-TB

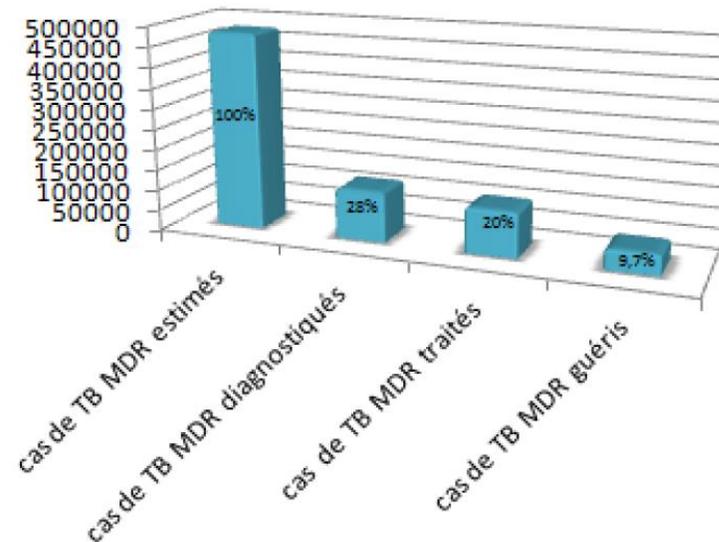
- Epidémiologie

- Mondiale:

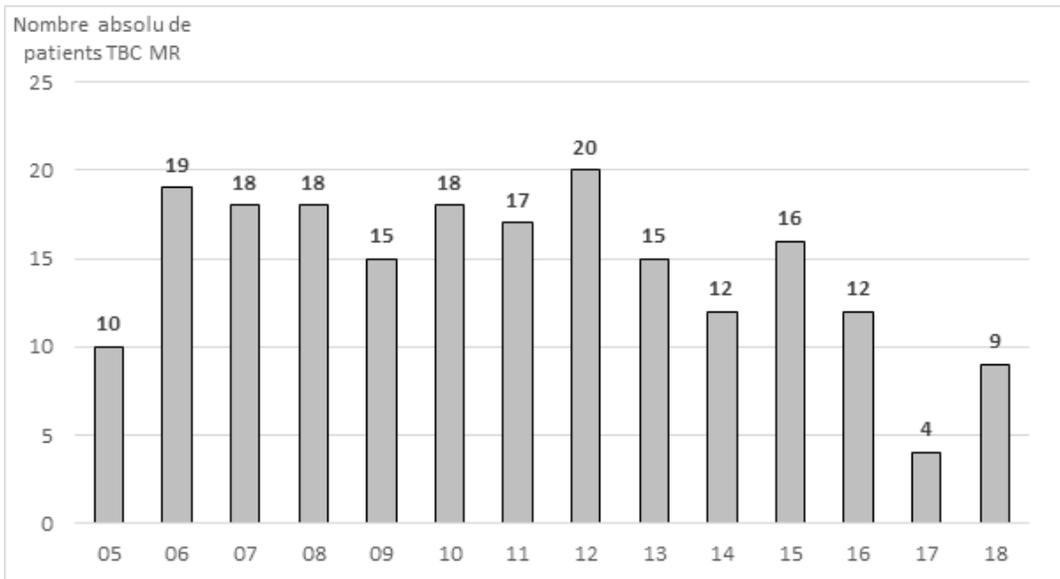
- MDR-/RR-TB: 465.000 cas en 2019 (succès thérapie: 57%)
 - XDR-TB: rapporté dans 105 pays (20,1% des MDR, succès 30%)
 - Cascade de soins catastrophique

- Belge (BELTA-TBnet)

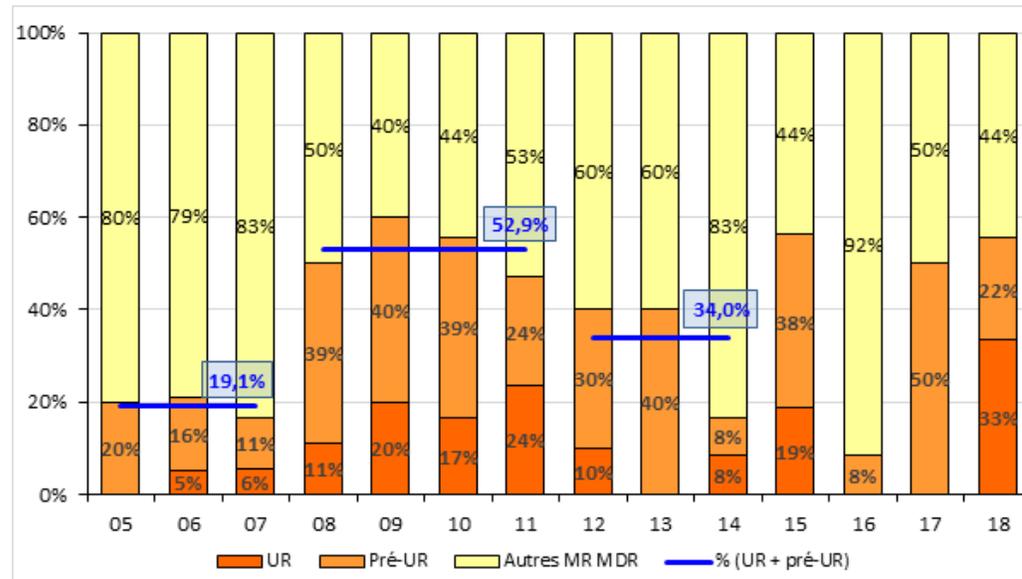
Cascade de soins des TB-MDR (OMS 2015)



Nbre patients MDR-TB diagnostiqués en Belgique entre 2005 et 2018, en absolu

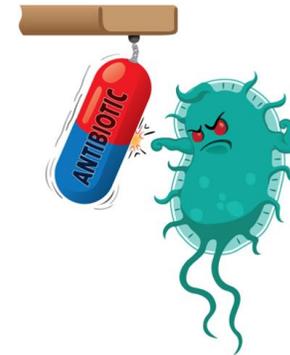


% de patients MDR-TB présentant une résistance aux médicaments de 2^{ème} ligne



Emergence de MDR-TB

- Mécanisme de sélection
 - Monorésistance INH → Résistance INH + RMP
 - Erreurs humaines:
 - Faible biodisponibilité → taux infra-thérapeutique
 - Mauvaise utilisation d'anti-TB de 2^{ème} ligne (Russie)
- Principaux facteurs de risque de MDR-TB:



| Situations | Risque de TB-MDR |
|---|---|
| Echec 1 ^{er} traitement de première ligne | 0 à 90% selon prévalence locale de MDR-TB |
| Echec 2 ^{ème} traitement de première ligne | Jusque 85 – 90% |
| TB après contact avec un cas MDR-TB connu | Jusque 80% |
| Récidive et/ou reprise après interruption de traitement | Pas de chiffres connus |
| Facteurs prédisposants (VIH+, migrant d'un pays à incidence élevée MDR-TB, personnel soignant en contact avec MDR-TB,...) | Pas de chiffres connus |

Traitement TB



- TB pan-S:
 - Pulmonaire (6 mois):
 - Phase d'initiation (INI) durant 2 mois: INH – RMP – PZA – EMB
 - Phase continuation (CONT) durant 4 mois: INH – RMP
 - Milliaire et meningée: 12 mois thérapie (2 mois INI, 10 mois CONT)
- MDR-TB:
 - Traitement long OMS 2019/2020:
 - 4 molécules
 - Durée de traitement de 18 – 20 mois
 - Phase intensive de 6 à 7 mois
 - Phase de continuation sans injectable
 - Traitement court recommandé par OMS
 - Durée de traitement de 9 – 12 mois
 - Phase intensive 4 à 6 mois
 - BDQ-MFX, Pto, Cfz, haute dose INH, EMB
 - Phase de continuation 5 mois
 - MFX, Cfz, INH, EMB
- XDR-TB:
 - Traitement long IDSA/ATS
 - 5 molécules
 - Durée de traitement de 15 – 24 mois

Traitement dès le début
Patients venus d'Afrique

Sélection anti-TB contre MDR-TB

Anti-TB de seconde ligne

| 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> prothionamide ⁹ | Eto Pto |
| <i>p</i> -aminosalicylic acid ⁹ | PAS | |

Eviter les injectables

3 drogues de base
(LFX>MFX si allongement QT)

+ 1 ou 2

+ 1, 2, ... pour arriver à 4 ou 5

Légende:

- **Groupe A:** considérés comme hautement efficace et fortement recommandés pour l'inclusion dans la thérapie
- **Groupe B:** second choix
- **Groupe C:** dernier recours

WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment (2020).

Etat de l'art du TDM des anti-TB

• Quand réaliser un TDM?

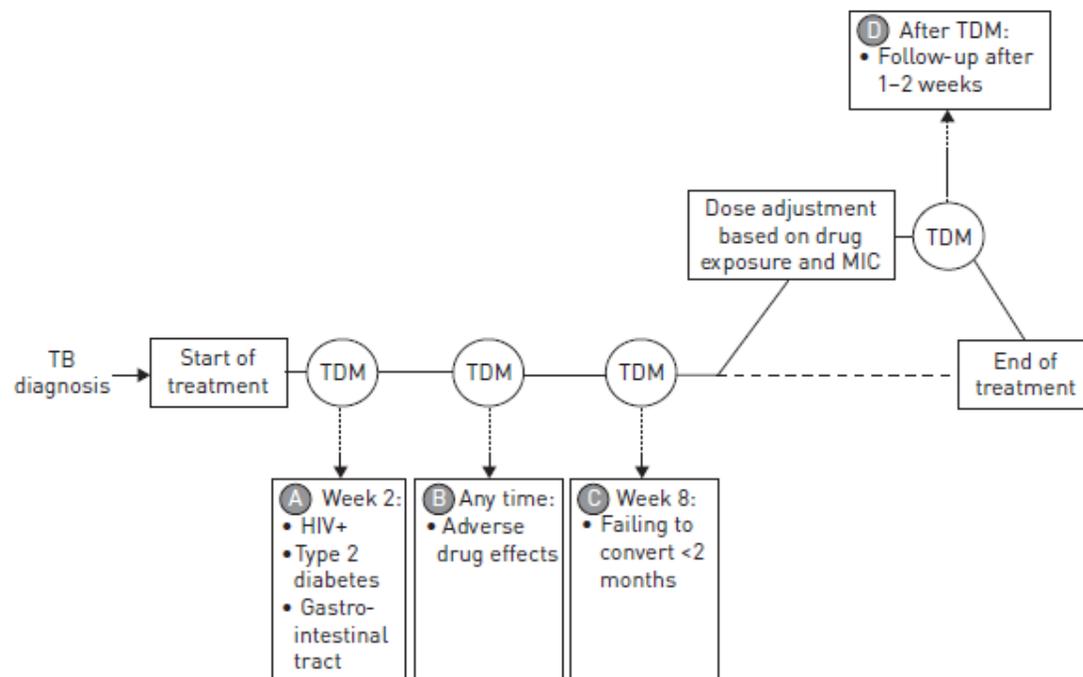


FIGURE 1 Therapeutic drug monitoring (TDM) in a programmatic setting. During treatment, TDM should be initiated by a) patient characteristics potentially resulting reduced drug exposure, b) adverse drug effects that may happen at any point in time during treatment, or c) patients failing to convert their sputum (microscopy and/or culture) within 2 months. d) Dose adjustment should be followed by verification if drug exposure is adequate. TB: tuberculosis; MIC: minimal inhibitory concentration.

Van der Burgt *et al.*, European Respiratory Journal (2016) 47: 680 – 682

• Dans quelle situation?

Poor response to tuberculosis treatment despite adherence and fully drug-susceptible *Mycobacterium tuberculosis* strain

Severe gastrointestinal abnormalities: severe gastroparesis, short bowel syndrome, chronic diarrhea with malabsorption

Drug–drug interactions

Impaired renal clearance: renal insufficiency, peritoneal dialysis, critically ill patients on continuous renal replacement

HIV infection

Diabetes mellitus

Treatment using second-line drugs

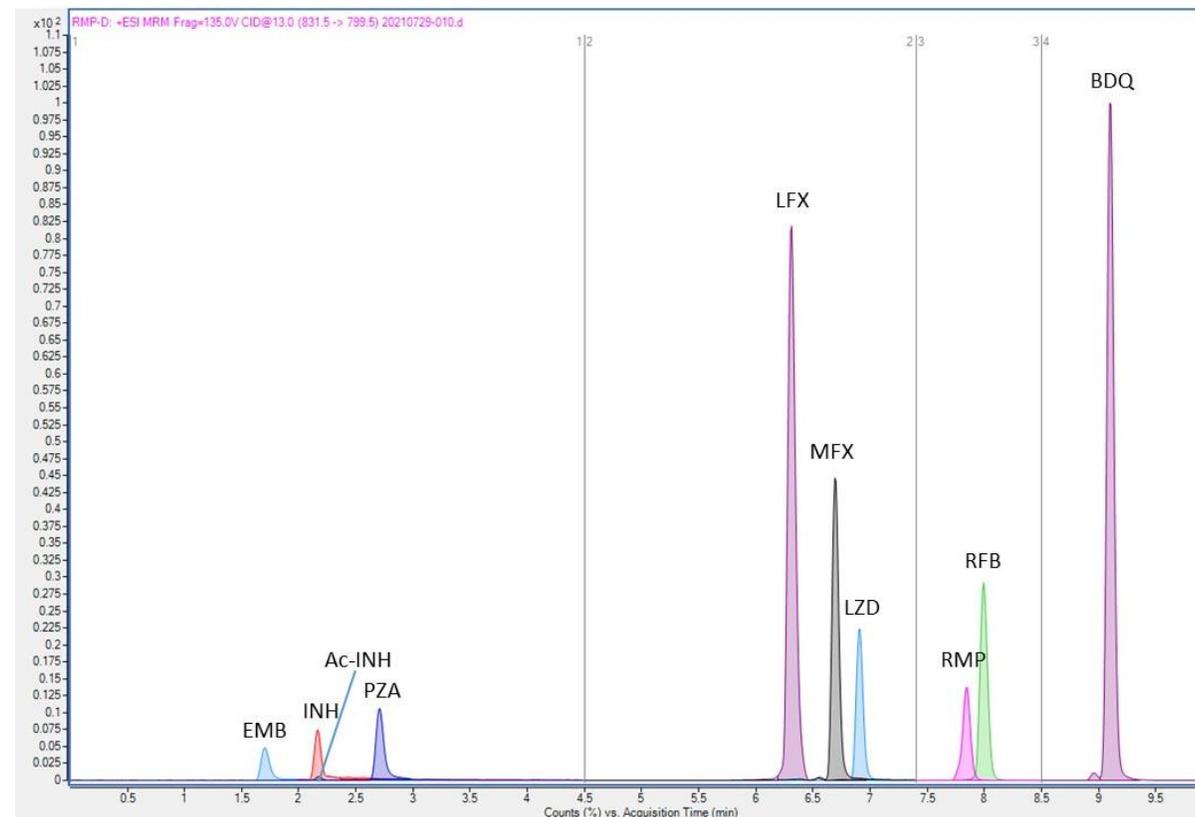
[IDSA Guidelines 2016](#)

• Comment réaliser le TDM?

- Dosage en vallée pour BDQ
- Dosage au Cmax (T2h ou T3h)
- Dosage à T6h ou T7h post-dose (**biodispo.**)
 - Si T2h < T6h: retard d'absorption
 - Si T2h ≥ T6h: malabsorption

Panel antituberculeux LC-MS/MS

| | Médicaments | Cible thérapeutique C _{2h} (mg/L) |
|--|---------------------|---|
| 1 ^{ère} ligne | Isoniazide (INH) | 3-6 |
| | Ethambutol (EMB) | 2-6 |
| | Pyrazinamide (PZA) | 20-60 |
| | Rifampicine (RMP) | 8-24 |
| 2 ^{ème} ligne ou MDR-/XDR-TB | Rifabutine (RFB) | C _{3h} : 0,45-0,90 |
| | Moxifloxacine (MFX) | 3-5 |
| | Levofloxacine (LFX) | 8-13 |
| | Linezolide (LZD) | 12-26 |
| | Bedaquiline (BDQ) | C ₀ : >0,6 |



Asultan *et al.*, *Drugs* (2014) 74:839–854

Nahid *et al.*, *Clin. Infect. Dis.* (2016) 63(7): e147–e195

Perrineau *et al.*, *Medecine et maladie infectieuse* (2016) 46: 79-84

5 – 7 points de calibration; 2 – 3 QCI

1 standard interne isotopique par analyte

Matrice: plasma LiH

Volume éch: 500 µL

Merci pour votre attention

