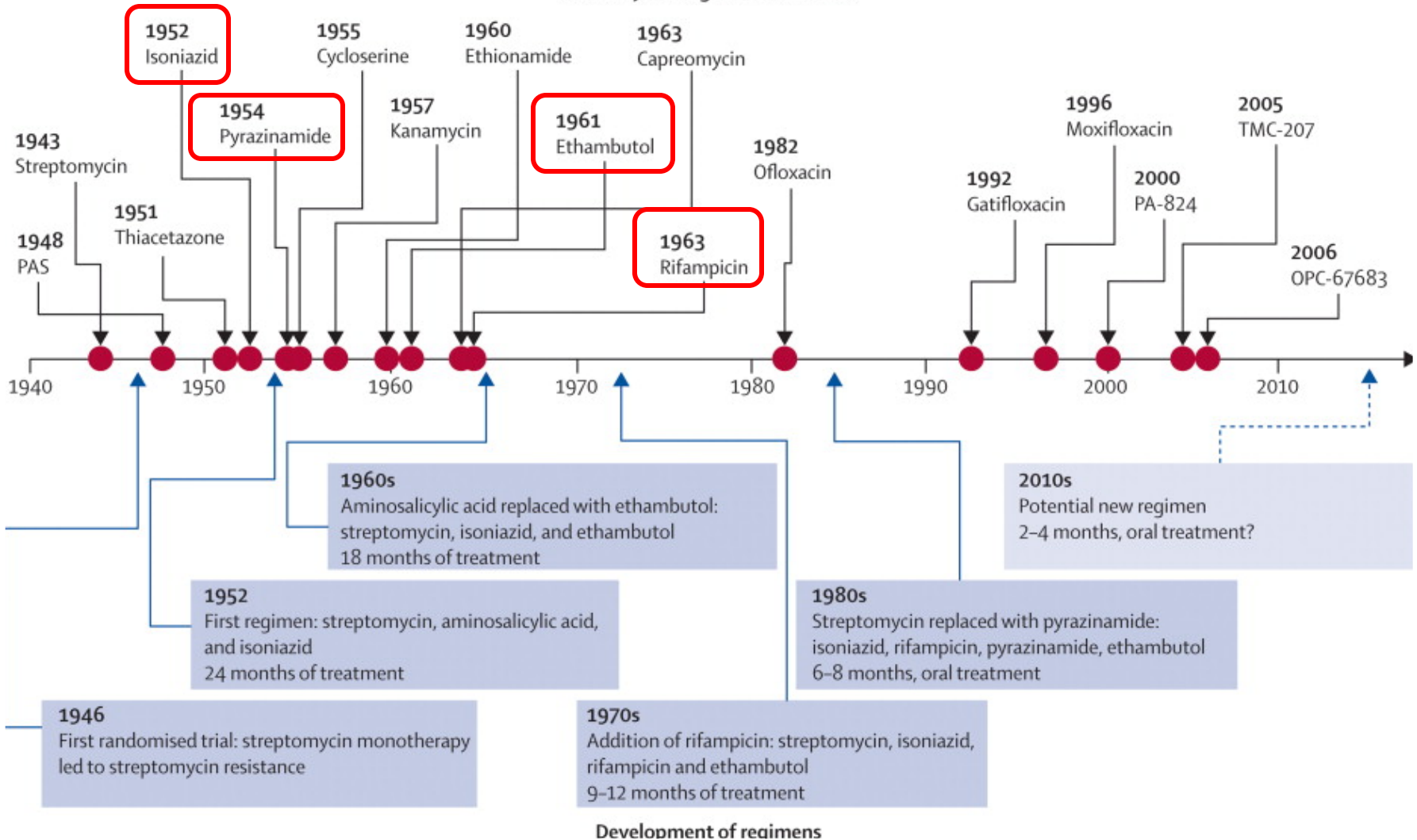


Principes du traitement de la tuberculose, sensible ou résistante

Prof. Pierre Tattevin

Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale,
Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes
INSERM U835, Université Rennes I

Discovery of drugs for tuberculosis



Ma et al. Lancet 2010;375:2100

Cibles des principaux anti-BK

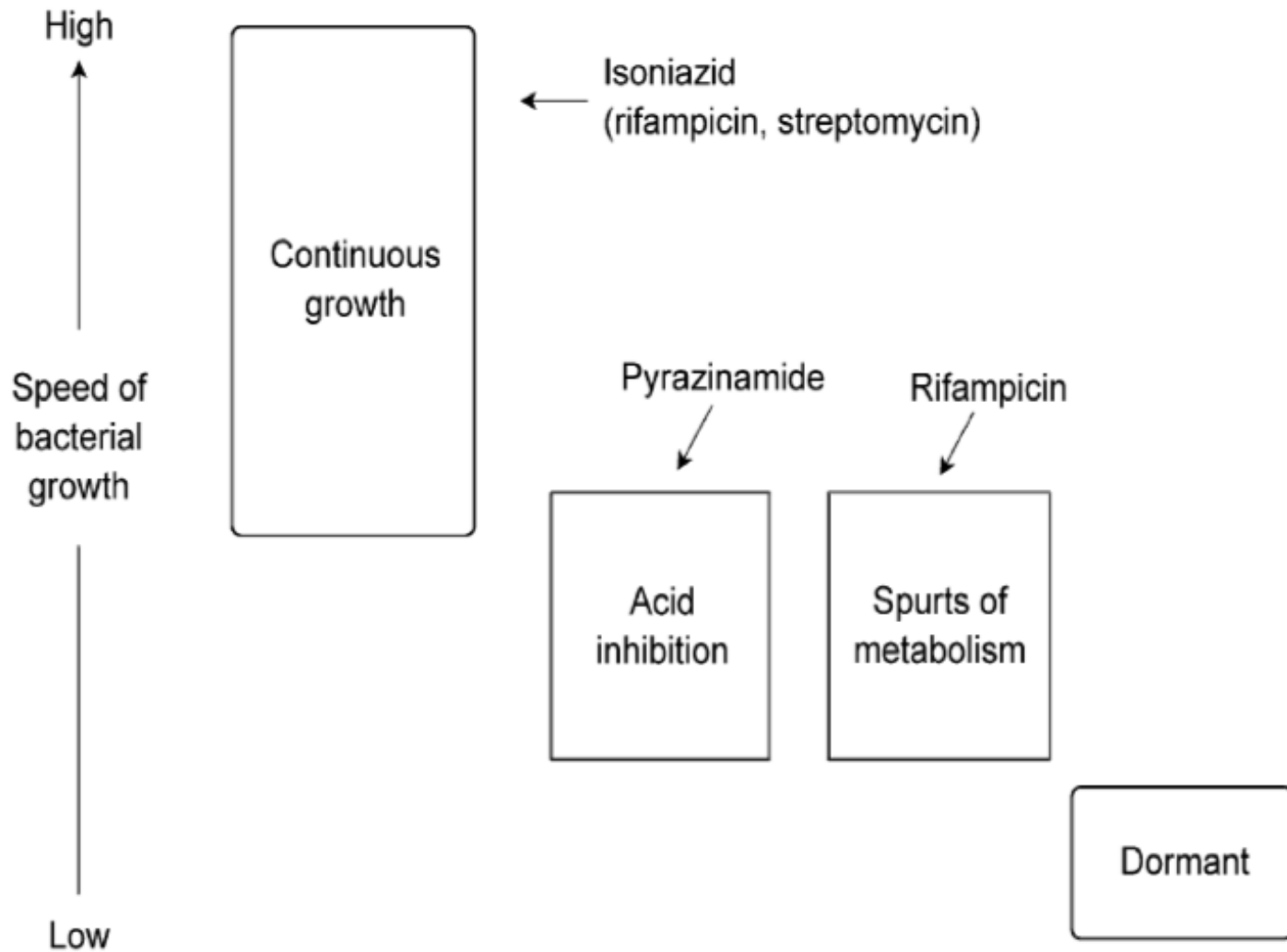
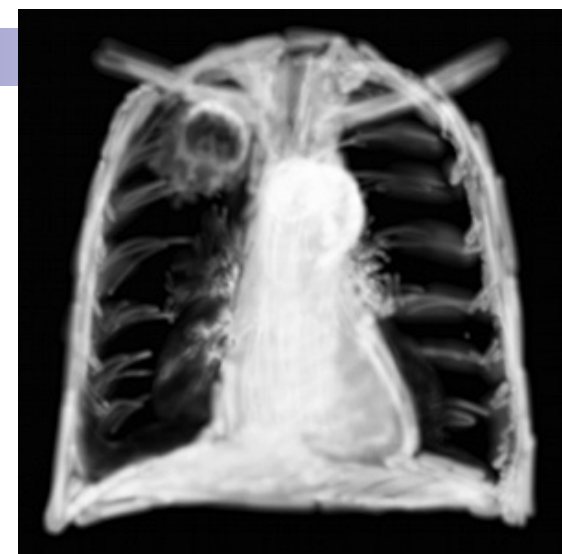


Figure 3.1 Hypothesis: Specific populations of the bacterial population in certain lesions are killed by different drugs. (Adapted from Mitchison, Treatment of tuberculosis, page 93.)

Généralités



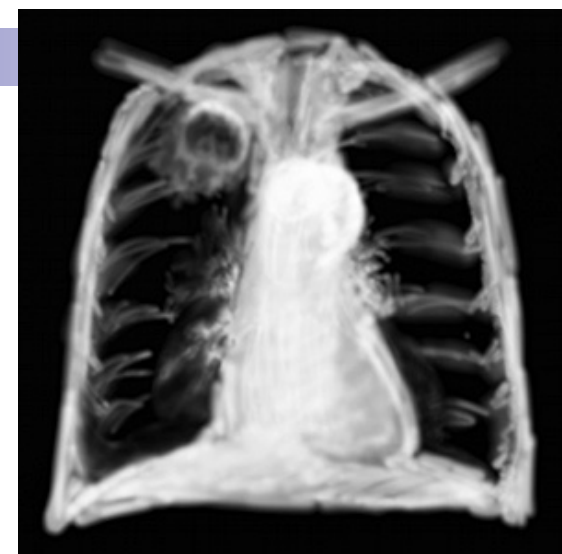
Traitement de la TB multi-sensible

- 6 mois d'antibiotiques
 - Quadri, puis bithérapie
- Pas de nouveauté depuis 50 ans...
- > 95% de guérison !

Antibiotiques	Activité sur les bacilles			Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible	Apport dans le traitement
	À multiplication active (caverne) ~10 ⁸ bacilles	À multiplication lente			
		À pH acide (macrophage) ~10 ⁵ bacilles	À pH neutre (foyers caséeux) ~10 ⁵ bacilles		
Isoniazide (INH)	++	+	0	10 ⁻⁶	Antibiotique le plus rapidement bactéricide
Rifampicine (RMP)	++	+	+	10 ⁻⁷	18 mois -> 9 mois
Pyrazinamide (PZA)	0	++	0	> 10 ⁻⁵	9 mois -> 6 mois
Éthambutol (EMB)	±	±	0	10 ⁻⁶	Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

Généralités



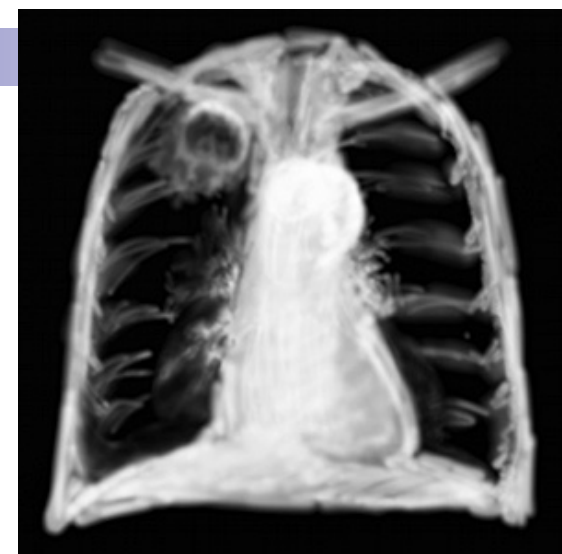
Traitement de la TB multi-sensible

- 6 mois d'antibiotiques
 - Quadri, puis bithérapie
- Pas de nouveauté depuis 50 ans...
- > 95% de guérison !

Antibiotiques	Activité sur les bacilles			Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible	Apport dans le traitement
	À multiplication active (caverne) ~10 ⁸ bacilles	À multiplication lente			
		À pH acide (macrophage) ~10 ⁵ bacilles	À pH neutre (foyers caséeux) ~10 ⁵ bacilles		
Isoniazide (INH)	++	+	0	10 ⁻⁶	Antibiotique le plus rapidement bactéricide
Rifampicine (RMP)	++	+	+	10 ⁻⁷	18 mois -> 9 mois
Pyrazinamide (PZA)	0	++	0	> 10 ⁻⁵	9 mois -> 6 mois
Éthambutol (EMB)	±	±	0	10 ⁻⁶	Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

Généralités



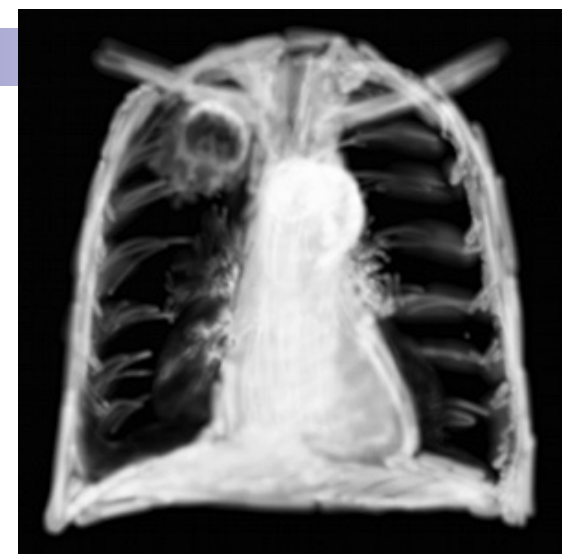
Traitement de la TB multi-sensible

- 6 mois d'antibiotiques
 - Quadri, puis bithérapie
- Pas de nouveauté depuis 50 ans...
- > 95% de guérison !

Antibiotiques	Activité sur les bacilles			Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible	Apport dans le traitement
	À multiplication active (caverne) ~10 ⁸ bacilles	À multiplication lente			
		À pH acide (macrophage) ~10 ⁵ bacilles	À pH neutre (foyers caséeux) ~10 ⁵ bacilles		
Isoniazide (INH)	++	+	0	10 ⁻⁶	Antibiotique le plus rapidement bactéricide
Rifampicine (RMP)	++	+	+	10 ⁻⁷	18 mois -> 9 mois
Pyrazinamide (PZA)	0	++	0	> 10 ⁻⁵	9 mois -> 6 mois
Éthambutol (EMB)	±	±	0	10 ⁻⁶	Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

Généralités



Traitement de la TB multi-sensible

- 6 mois d'antibiotiques
 - Quadri, puis bithérapie
- Pas de nouveauté depuis 50 ans...
- > 95% de guérison !

Antibiotiques	Activité sur les bacilles			Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible	Apport dans le traitement
	À multiplication active (caverne) ~10 ⁸ bacilles	À multiplication lente			
		À pH acide (macrophage) ~10 ⁵ bacilles	À pH neutre (foyers caséeux) ~10 ⁵ bacilles		
Isoniazide (INH)	++	+	0	10 ⁻⁶	Antibiotique le plus rapidement bactéricide
Rifampicine (RMP)	++	+	+	10 ⁻⁷	18 mois -> 9 mois
Pyrazinamide (PZA)	0	++	0	> 10 ⁻⁵	9 mois -> 6 mois
Éthambutol (EMB)	±	±	0	10 ⁻⁶	Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

Traitement anti-BK 'amputés'

Si RMP inutilisable (tolerance ou résistance)

⇒ 18 mois !

2 mois INH/EMB/PZA +/- MOX + 16 mois INH/EMB +/- MOX

Alternative = schéma 'classique', avec rifabutine au lieu de RMP

Si INH inutilisable (résistance = 5%, ou tolérance)

⇒ 6 mois (Moxifloxacine replace l'INH)

Si PZA inutilisable

⇒ 9 mois = 2 mois INH/RMP/EMB +/- MOX + 7 mois INH/RMP +/- MOX

Si EMB inutilisable

⇒ on s'en fout si TB multi-S !

TB MDR & XDR: définitions, généralités

- **Multirésistante (MDR) = résistance à isoniazide & rifampicine**
- **Ultra-résistante (XDR) = MDR 'aggravée'**
 - Résistance à **toutes les quinolones** (oflo, lévoflo, moxiflo, etc.)
 - Résistance à **≥ 1 injectable de 2^{ème} ligne** (amikacine, kanamycine, capréomycine)

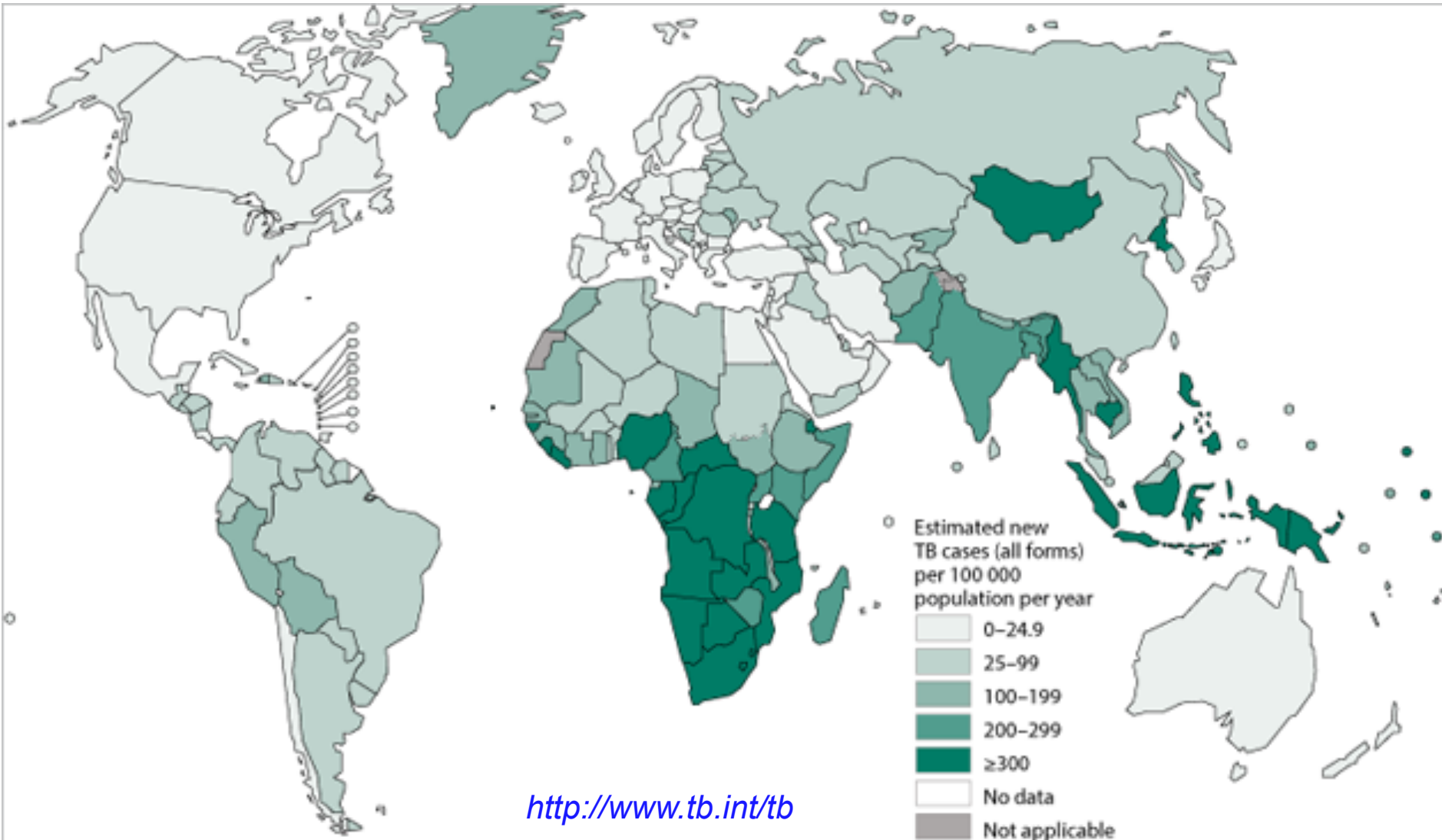
NB. Formes cliniques, contagiosité idem TB sensibles, mais traitements longs, lourds et coûteux

18 à 24 mois +/- chirurgie

Traitements de 2nde ligne, mal tolérés

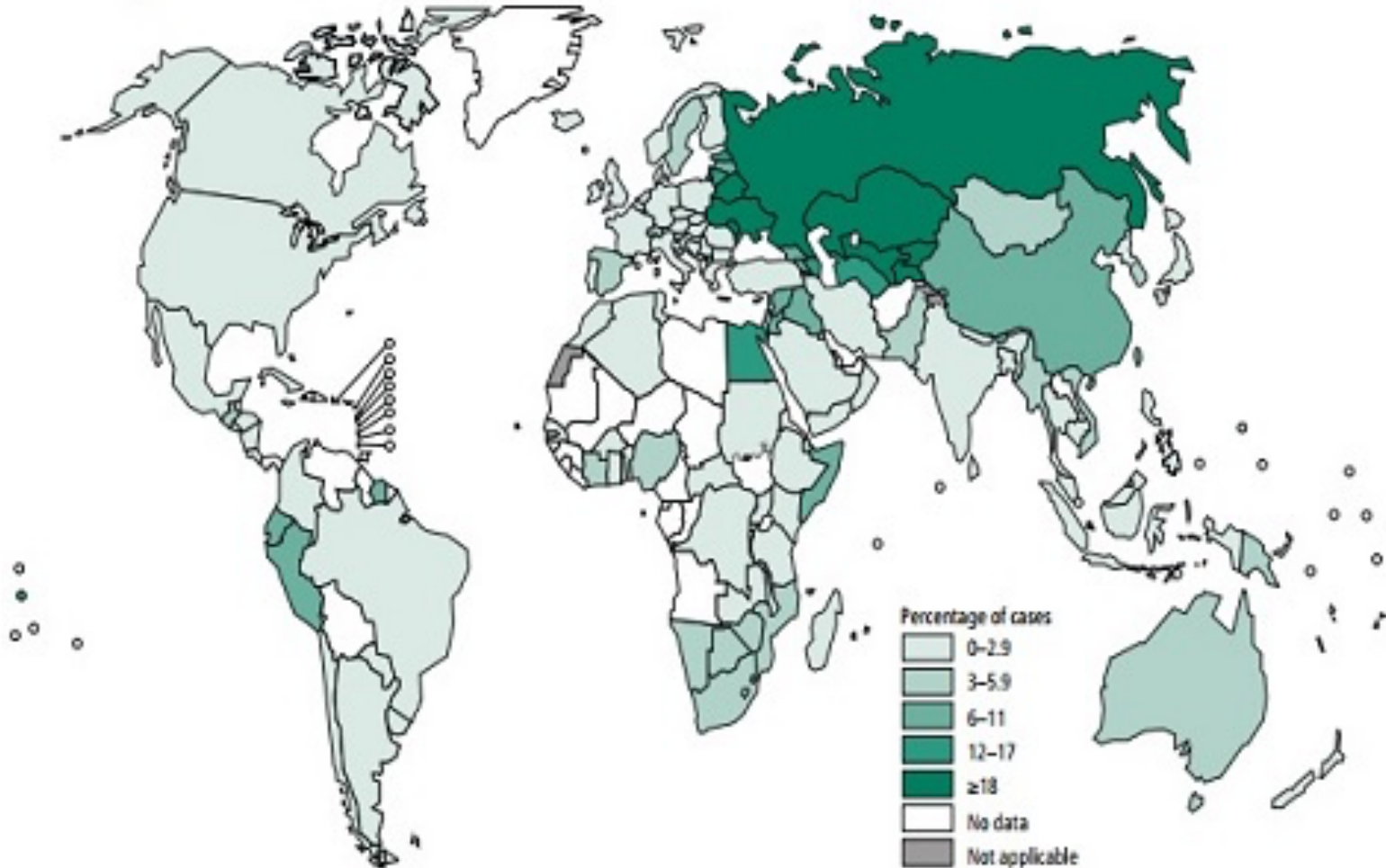
Injectables, multiples prises quotidiennes...

La tuberculose dans le Monde



La tuberculose MDR dans le Monde

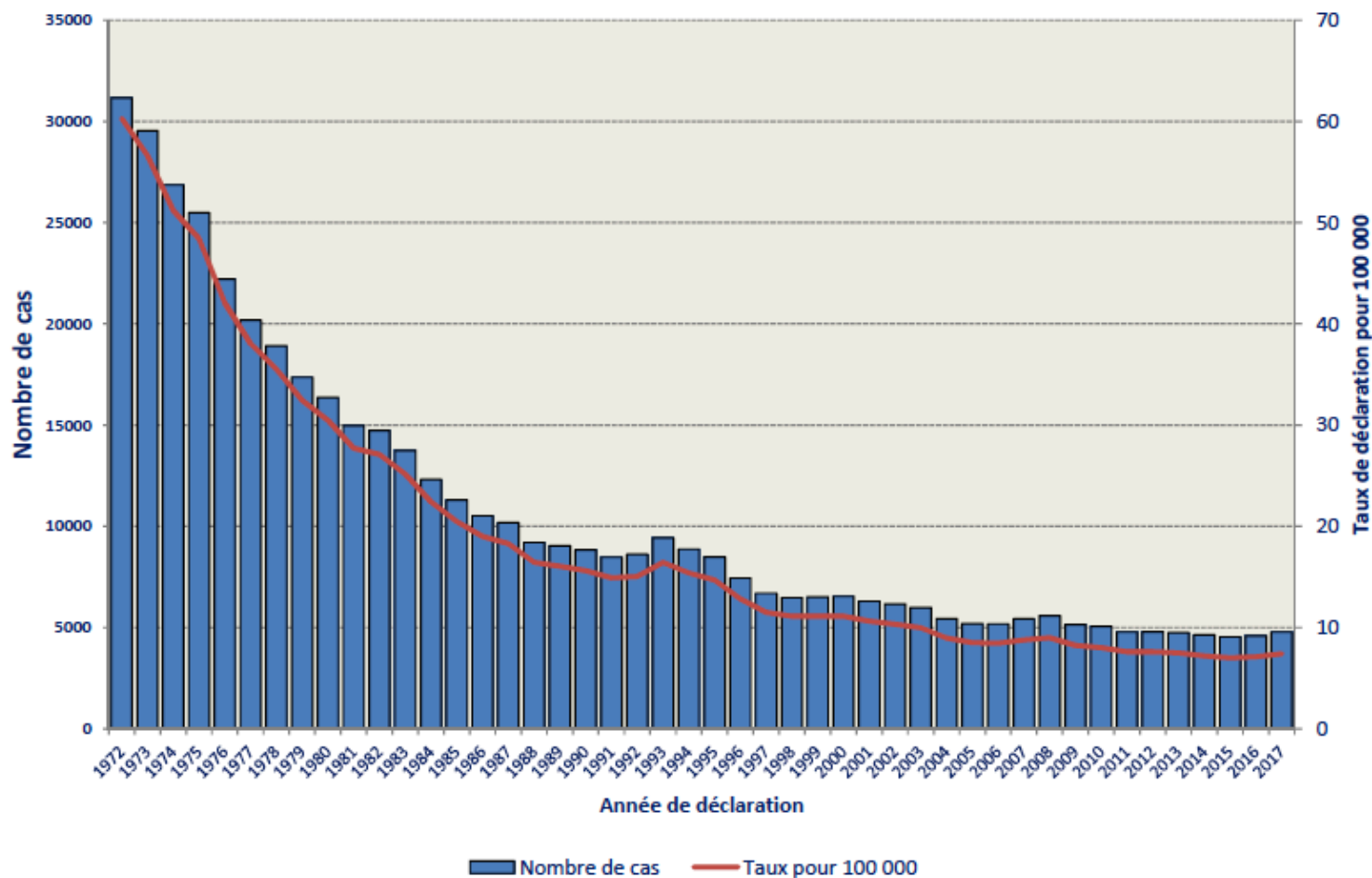
Percentage of new TB cases with MDR/RR-TB²



<http://www.tb.int/tb>

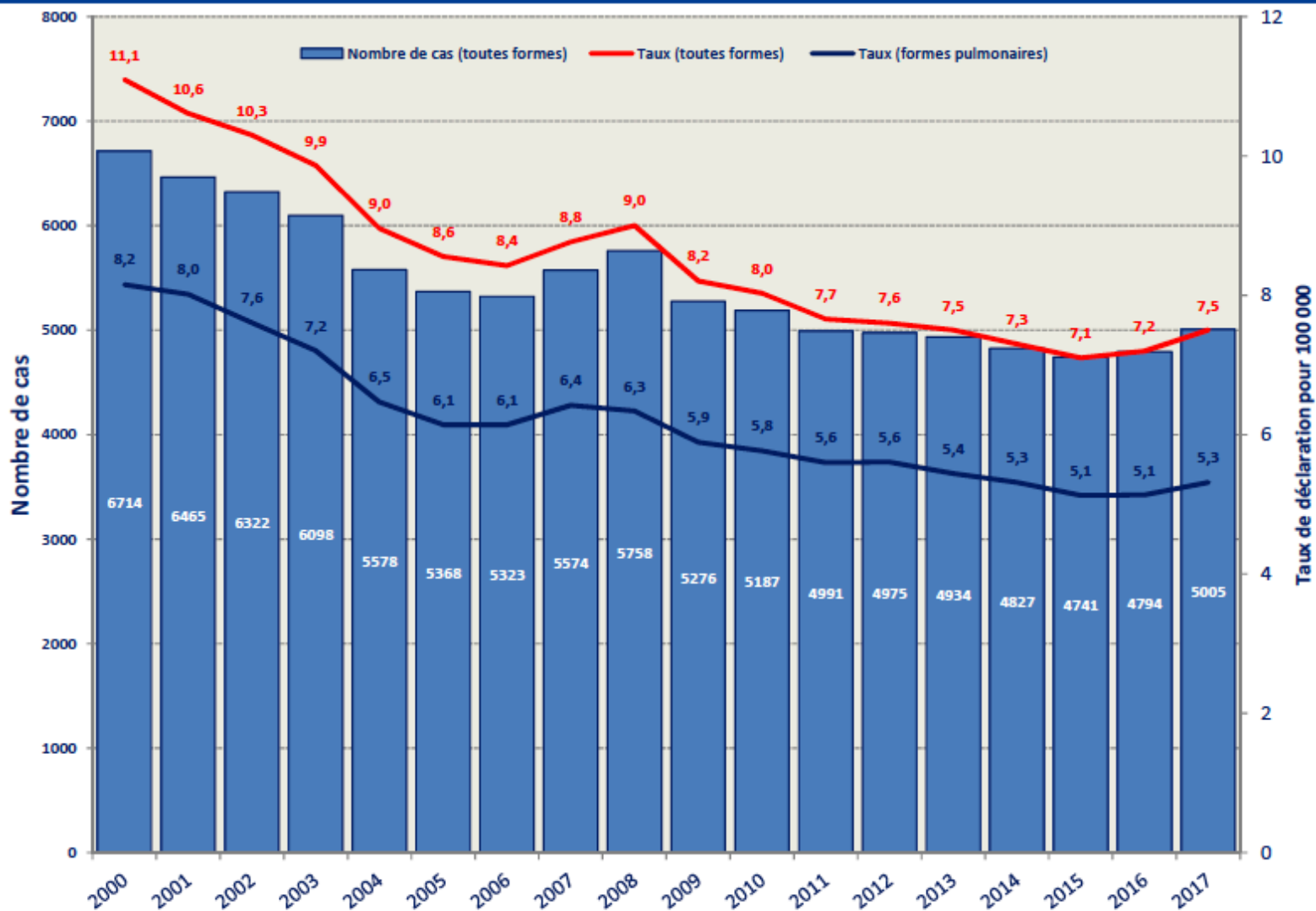
MORBIDITÉ LIÉES À LA TUBERCULOSE, FRANCE MÉTROPOLITAINE, 1972-2017

Nombre de cas et taux de déclaration de tuberculose, France métropolitaine, 1972-2017



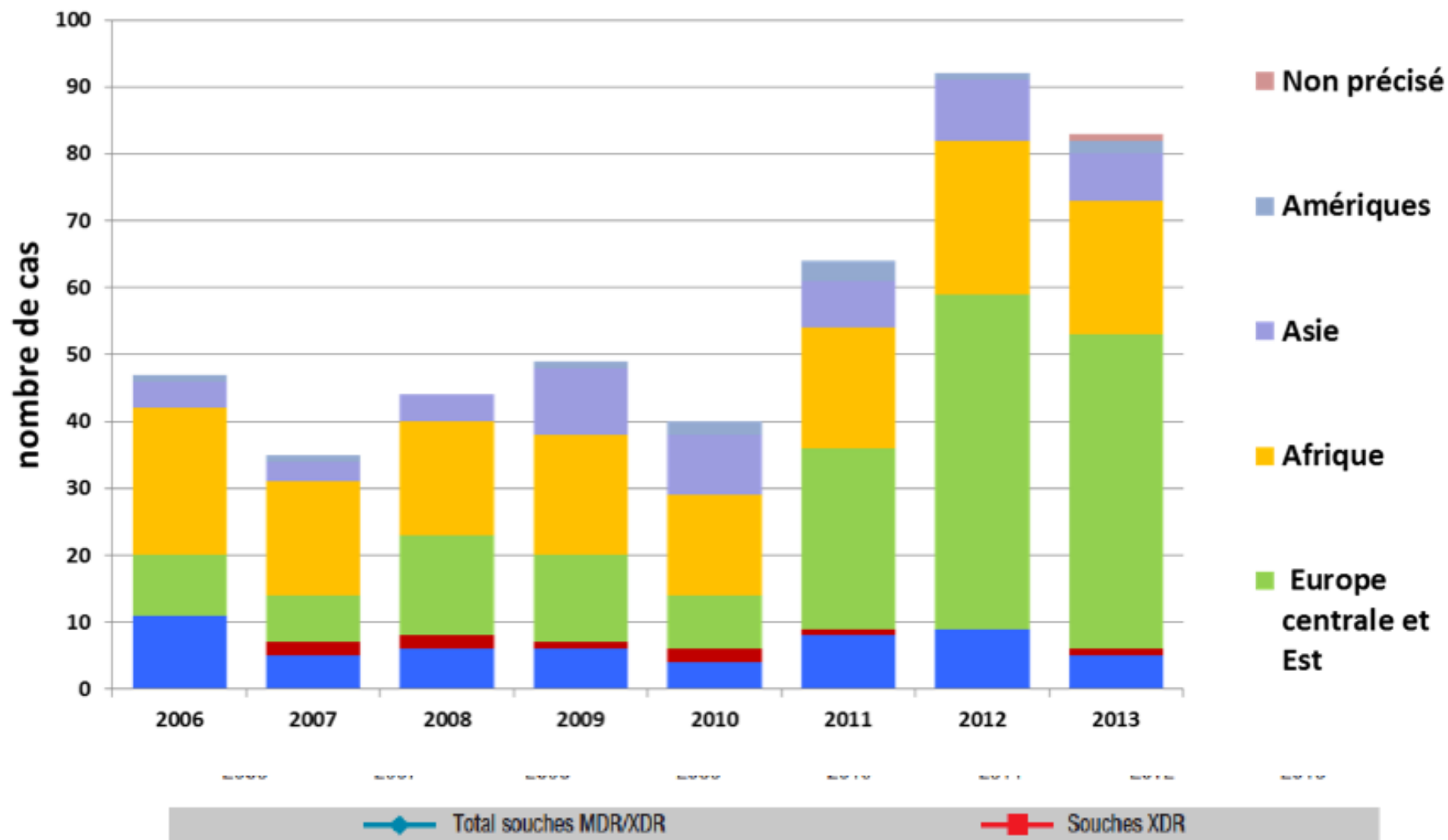
Sources: Santé publique France (déclaration obligatoire), Insee (ELP)

CAS DÉCLARÉS DE TUBERCULOSE MALADIE (NOMBRE DE CAS ET TAUX), FRANCE ENTIÈRE, 2000-2017

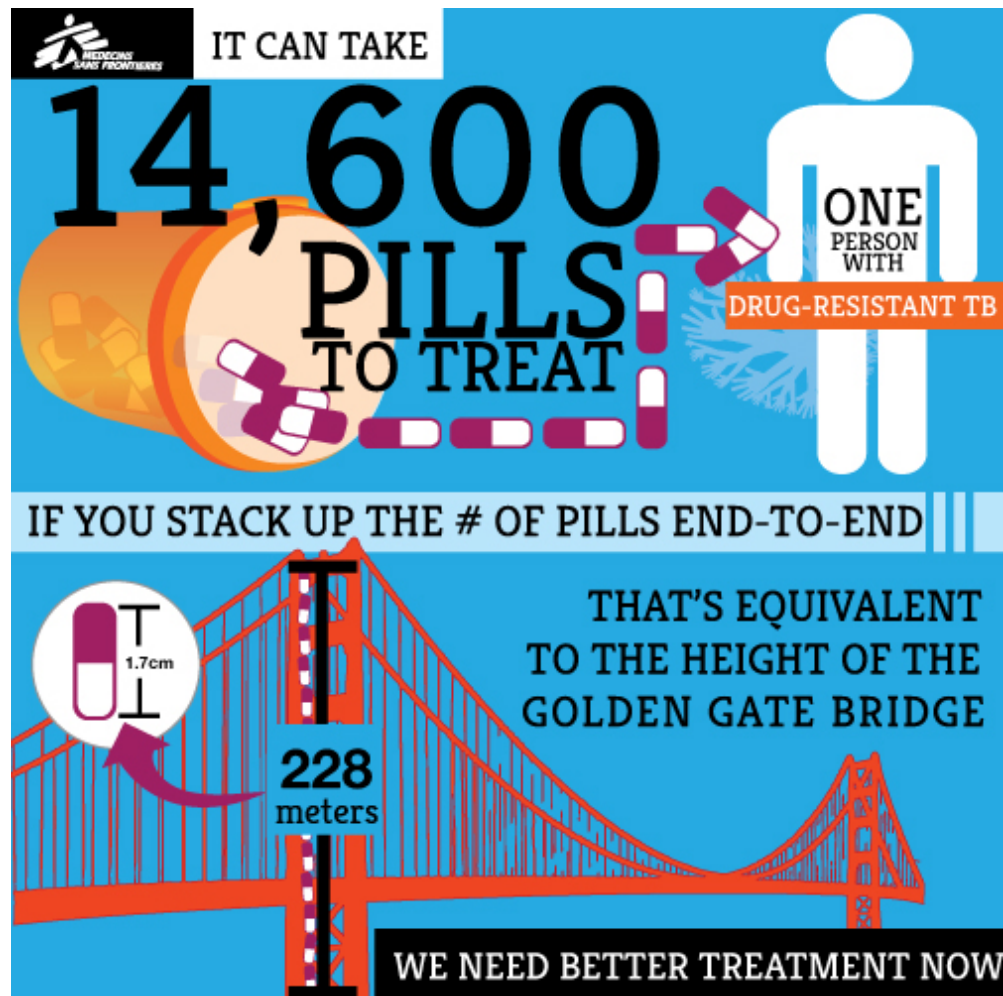


Sources: Santé publique France (déclaration obligatoire)

Emergence des TB MDR/XDR en France



Traitement des TB MDR & XDR



Classification anti-TB (1)

Daily dose

1 First-line oral anti-tuberculosis drugs (use all possible drugs)

Isoniazid	5 mg/kg
Rifampicin	10 mg/kg
Ethambutol	15 mg/kg
Pyrazinamide	25–30 mg/kg

2 Fluoroquinolones (use only one, because they share genetic targets)

Ofloxacin	15 mg/kg
Levofloxacin	15 mg/kg (750–1000 mg)
Moxifloxacin	7.5–10 mg/kg (400 mg)

3 Injectable anti-TB drugs (use only one, because they have very similar genetic targets)

Streptomycin	15 mg/kg
Kanamycin	15 mg/kg
Amikacin	15 mg/kg
Capreomycin	15 mg/kg

Classification anti-TB (2)

Daily dose

4 Other less effective second-line anti-tuberculosis drugs (use all possible drugs if necessary)

Ethionamide/prothionamide

15 mg/kg

Cycloserine/terizidone

15 mg/kg

p-aminosalicylic acid

150 mg/kg

5 Other less effective drugs or drugs with limited clinical experience (use all possible drugs if necessary)

Clofazimine

100 mg

Amoxicillin/clavulanate

875/125 mg/12 hours

Linezolid

600 mg

Imipenem

500–1000 mg/6 hours

Clarithromycin

500 mg/12 hours

High-dose isoniazid

10–15 mg/kg

Thiacetazone

150 mg

Number of drugs

“At least four effective drugs” never used in the past or proved susceptible by DST taking into account DST reliability and cross-resistance

Drug selection

- Use FLDs if still effective
- One injectable
- One new-generation FQ
- Use Group 4 drugs until four effective drugs found
- If necessary, use Group 5 drugs to strengthen the regimen or when four effective drugs are not found within the previous groups; count two Group 5 drugs as one effective drug

Length of injectable administration

- At least 4 months after smear or culture conversion
- Longer if there are not three effective drugs during continuation phase or if they are from Group 5

Surgery

Consider only if:

- Few effective drugs are available
- Localised lesions
- Sufficient respiratory reserve

WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis

2018 update

Pre-final text



World Health
Organization






GROUPS & STEPS	MEDICINE	
<p><u>Group A:</u> Include all three medicines</p>	Levofloxacin <u>OR</u> Moxifloxacin	Lfx Mfx
<p><u>Group B:</u> Add one or both medicines</p>	Bedaquiline ^{2,3}	Bdq
<p><u>Group C:</u> Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used</p>	Linezolid ⁴	Lzd
	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine <u>OR</u> Terizidone	Cs Trd
	Ethambutol	E
	Delamanid ^{3,5}	Dlm
	Pyrazinamide ⁶	Z
	Imipenem-cilastatin <u>OR</u> Meropenem ⁷	Ipm-Cln Mpm
	Amikacin (<u>OR</u> Streptomycin) ⁸	Am (S)
	Ethionamide <u>OR</u> Prothionamide ⁹	Eto Pto
	<i>p</i> -aminosalicylic acid ⁹	PAS

The logo for 'marmiton' features a stylized orange 'm' with a bite taken out of it, followed by the word 'armiton' in a bold, orange, sans-serif font. The entire logo is contained within a white rectangular box with an orange border.The logo for 'TOP CHEF' features the word 'TOP' in orange, a chef's knife icon in silver, and the word 'CHEF' in silver, all in a bold, sans-serif font.

In MDR/RR-TB patients on longer regimens, all three Group A agents and at least one Group B agent should be included to ensure that treatment starts with at least four TB agents likely to be effective and that at least three agents are included for the rest of treatment after bedaquiline is stopped'

In MDR/RR-TB patients on longer regimens, a total treatment duration of 18-20 months is suggested for most patients, and the duration may be modified according to the patient's response to therapy.

In MDR/RR-TB patients on longer regimens, a treatment duration of 15 to 17 months after culture conversion is suggested for most patients, and the duration may be modified according to the patient's response to therapy.

The logo for Marmiton, featuring a stylized orange 'm' followed by the word 'armiton' in a bold, orange, sans-serif font. The entire logo is contained within a thin orange rectangular border.

marmiton

The logo for the TV show Top Chef, with 'TOP' in orange, a chef's knife icon, and 'CHEF' in silver, all in a bold, sans-serif font.

TOP CHEF

In MDR/RR-TB patients who have not been previously treated for more than one month with second-line medicines used in the shorter MDR regimen or in whom resistance to fluoroquinolones and second-line injectable agents has been excluded, a shorter MDR-TB regimen of 9–12 months may be used instead of the longer regimens.

Le régime 'Bangladesh' pour les TB-MDR

(pas d'antibiogramme, coût 220 USD, succès 80%)

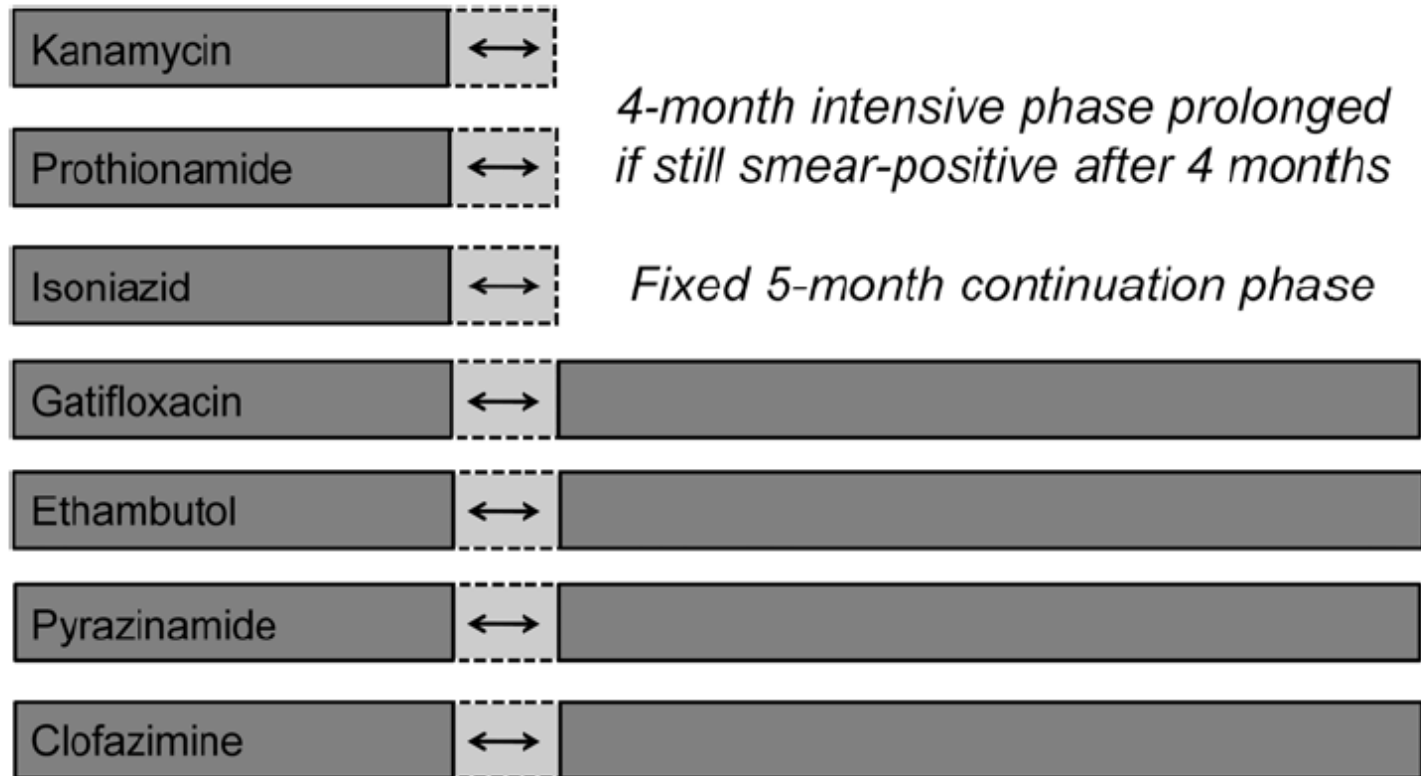


Figure 13.3 Bangladesh regimen: minimum duration of 9 months with drugs used in the intensive phase and throughout. (Data from Van Deun, Kya Jai Maug et al.)

Principaux Messages

1. La Tuberculose multi-sensible: stable en France

2. Traitement bien codifié

- 2 mois trithérapie isoniazide (INH) / rifampicine (RMP) / pyrazinamide (PZA) +/- éthambutol (EMB) tant qu'on n'est pas sûr que c'est multi-S
- Puis 4 mois bithérapie INH / RMP

3. La Tuberculose multi-résistance risque d'augmenter

4. Traitement compliqué et lourd, mais ça se simplifie...