

Impact de l'étude observationnelle sur la prise en charge de la tuberculose multirésistante (TBMR) en Afrique francophone

Alimata BAKAYOKO

9^e CAPLF

Bamako, le 15 Novembre 2019

Hôtel Amitié Laico

Plan

1. Historique

2. Etude observationnelle

3. Impact de l'étude

4. Défis

Conclusion

Historique

- **Avant régime court**

- 1. Dépistage**

- Diagnostic par culture uniquement
 - A la charge du patient (non subventionné)

 - **Nombre de patients dépistés /an**
 - ✓ Variable, données nationales incomplètes, séries hospitalières, pas de données fiables
 - ✓ Niger 40 cas répertoriés dans les archives;
 - ✓ Abidjan: 2000 à 2010: 308 cas de tuberculoses chroniques - 50% de TBMR confirmés
 - ✓ Burundi: 90 cas confirmés sur 3 ans

Historique

3. *Traitement*

○ *Traitements insuffisants*

○ *Nombre de patients traités variable*

- ✓ CI: traitement sporadiques 30 traitements longs en 2011; 60 malades en attente de traitement en 2012
- ✓ Niger: pas de données

○ *Frais annexes à la charge des patients*

○ *TDO?*

○ *Protocoles standardisés longs*

- ✓ De 20 à 24 mois: CI, BF
- ✓ Protocoles basés sur le traitement de première ligne avec ajout d'une fluoroquinolone et/ou d'un injectable: Niger

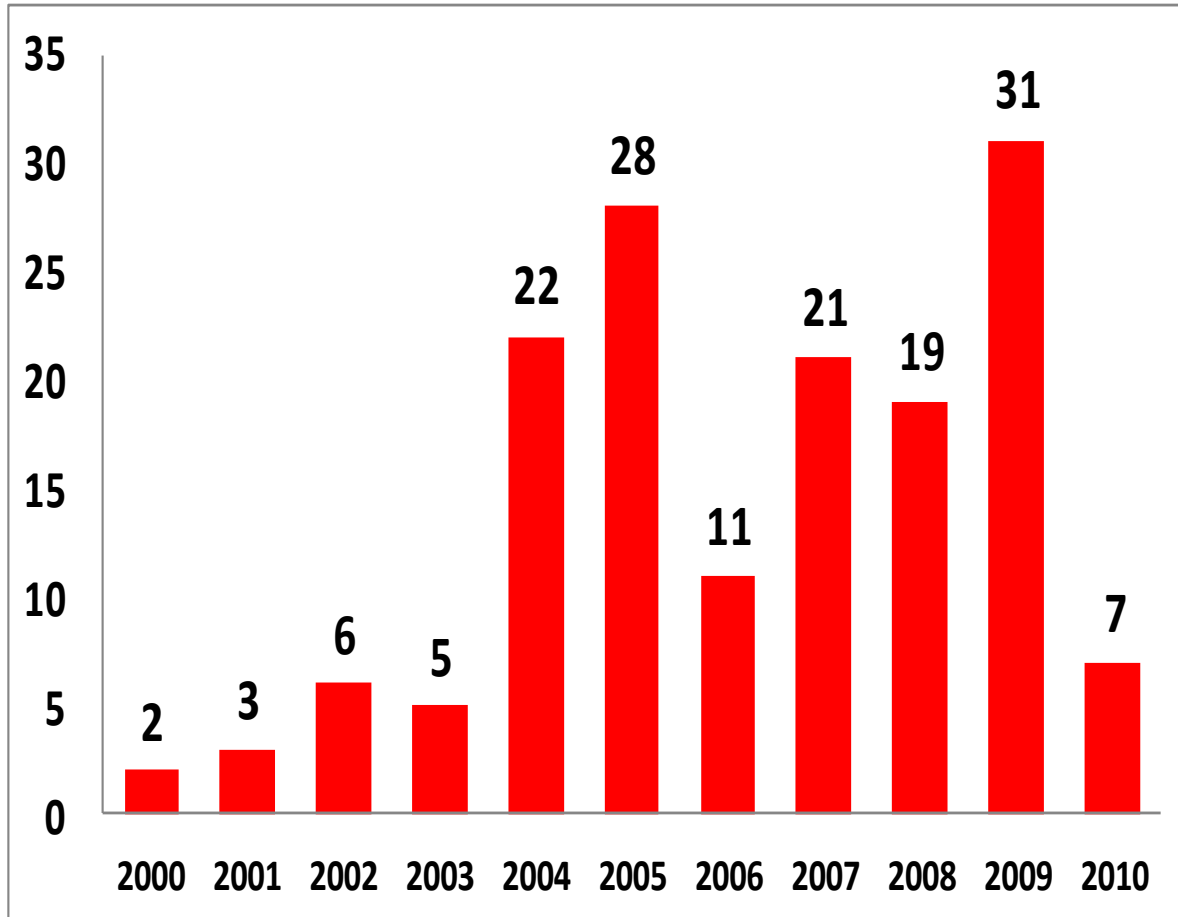
Historique

- **Prise en charge insuffisante**

- Achats médicaments irréguliers: ruptures fréquentes de stock
- Longs délais: diagnostiques et avant mise au traitement
- Mauvaise tolérance aux médicaments de seconde ligne
- Faible taux de guérison
- Taux élevé de perdus de vue et décès
- Séquelles et complications post traitement importants

Cas de TBMR diagnostiqués Côte d'Ivoire

Etude rétrospective 2000-2010



308 cas tuberculoses chroniques

- 154 cas TB MR : **50%**
- Guérison : **5,6%**
- Perdus de vue : **65,2%**

Short, Highly Effective, and Inexpensive Standardized Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis

Armand Van Deun^{1,2}, Aung Kya Jai Maug³, Md Abdul Hamid Salim³, Pankaj Kumar Das³, Mihir Ranjan Sarker³, Paul Daru³, and Hans L. Rieder^{1,4}

¹International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France; ²Mycobacteriology Unit, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium; ³Damien Foundation Bangladesh, Dhaka, Bangladesh; and ⁴Institute of Social and Preventive Medicine, University of Zurich, Switzerland

Am J Respir Crit Care Med Vol 182, pp 684-692, 2010
Originally Published in Press as DOI: 10.1164/rccm.201001-0077OC on May 4, 2010
Internet address: www.atsjournals.org

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 %
Completion*	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	11	5.3	11	2.6
Cure	71	68.9	20	57.1	30	66.7	32	84.2	170	82.5	323	75.7
Death	11	10.7	5	14.3	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	

High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon

SUMMARY

C SETTING: Two specialised multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment units in Cameroon.

OBJECTIVE: To assess outcome and adverse drug events with a standardised 12-month regimen for MDR-TB among second-line drug naïve patients.

DESIGN: Prospective observational study of MDR-TB patients treated with a standardised 12-month regimen including gatifloxacin, clofazimine, prothionamide, ethambutol and pyrazinamide throughout, supplemented by kanamycin and isoniazid during an intensive phase of a minimum of 4 months. Progress was monitored monthly until treatment completion and twice over one year after treatment cessation.

RESULTS: Eighty-seven potentially eligible patients were lost and never treated due to delayed availability of test results. Among the 150/236 eligible and treated

patients, 134 (89%) successfully completed treatment, 10 died, 5 were lost, 1 failed and none relapsed. The patients' mean age was 33.7 years (range 17–68), 73 (49%) were females, 120 (80%) had failed on previous treatment, 30 (20%) were human immunodeficiency virus seropositive, 62 (43%) had a body mass index <18.5 kg/m² and 41 (27%) had radiographic involvement of five or six of the six lung zones. The most important adverse drug event was hearing impairment, which occurred in 46 of 106 (43%) patients.

CONCLUSIONS: These results add further evidence for the usefulness of shorter, standardised regimens among patients without second-line drug resistance.

KEY WORDS: tuberculosis; multidrug resistance; treatment; short-course; Cameroon

Taux élevé de guérison sans rechute avec un traitement court standardisé de la tuberculose multirésistante au Niger

A. Piubello,* S. Hassane Harouna,* M. B. Souleymane,* I. Boukary,* S. Morou,* M. Daouda,*
Y. Hanki,[†] A. Van Deun^{‡§}

*Action Damien, Niamey, [†]National Hospital of Niamey, Niger; [‡]International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France; [§]Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium

RÉSUMÉ

CONTEXTE : Programme national contre la tuberculose du Niger et régions soutenues par Action Damien.

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité d'un protocole de traitement court standardisé pour les patients qui ont une tuberculose multirésistante (TB-MDR) qui n'a pas encore été traitée par des médicaments de deuxième ligne.

MÉTHODES : Une étude prospective incluant tous les patients enrôlés de 2008 à 2010. Le protocole standardisé de 12 mois était basé sur des doses élevées de gatifloxacine, de clofazimine, d'éthambutol et de pyrazinamide pendant tout le traitement avec un supplément de kanamycine, de prothionamide et d'une dose moyennement élevée d'isoniazide pendant la phase intensive d'au moins 4 mois. Les patients ont été suivis grâce à un frottis de crachats et une culture au démarrage puis tous les 2 mois. Les patients guéris ont été suivis tous les 6 mois pendant 24 mois.

RÉSULTATS : On a inclus et analysé 65 patients porteurs d'une TB-MDR. Un des 58 patients testés pour le virus de l'immunodéficience humaine (1,7%) était positif ; 25 patients (39,7%) avaient une atteinte grave (indice de masse corporelle ≤ 16 kg/m²) ; 58 patients (89,2% ; IC95% 81,7–96,8) ont guéri, 6 sont décédés et 1 a abandonné. Les 49 patients évalués lors du suivi de 24 mois après la guérison sont restés négatif pour le frottis et la culture. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les vomissements (26,2%) et l'atteinte auditive (20%), mais aucun traitement n'a dû être arrêté.

CONCLUSION : Le traitement standardisé de 12 mois de la TB-MDR s'est montré très efficace et bien toléré chez des patients non encore exposés aux médicaments de deuxième intention au Niger.

MOTS CLÉS : TB-MDR ; fluoroquinolones ; Niger

Résultats du traitement par un protocole court de la TB multirésistante dans neuf pays d'Afrique

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^{§§§}

CONTEXTE : Neuf pays d'Afrique de l'Ouest et du Centre.

OBJECTIF : Evaluer les résultats et les effets secondaires des médicaments avec un protocole de tuberculose multirésistante (TB-MR) standardisé de 9 mois parmi des patients jamais traités avec des médicaments de deuxième ligne.

SCHEMA : Etude prospective observationnelle de patients TB-MR traités par un protocole standardisé de 9 mois incluant la moxifloxacine, la clofazimine, l'éthambutol (EMB) et le pyrazinamide (PZA) tout au long du traitement, complétés par kanamycine, prothionamide et isoniazide à haute dose pendant une phase intensive de 4 mois à 6 mois.

RESULTATS : Parmi les 1006 patients TB-MR inclus dans l'étude, 200 (19,9%) étaient infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les résultats ont été les suivants : 728 (72,4%) guéris, 93 (9,2%)

traitements achevés (81,6% de succès), 59 (5,9%) échecs, 78 (7,8%) décès, 48 (4,8%) perdus de vue. La proportion de décès a été beaucoup plus élevée parmi les patients infectés par le VIH (19,0% contre 5,0%). Le succès du traitement n'a pas différé en fonction du statut VIH parmi les survivants. La résistance à la fluoroquinolone a été la cause principale d'échec ; la résistance au PZA, à l'éthambutol ou à l'EMB n'a pas influencé le résultat bactériologique. L'effet secondaire le plus important a été l'atteinte auditive (11,4% de détérioration grave après 4 mois).

CONCLUSIONS : Les résultats de l'étude sont en faveur de l'utilisation du protocole court récemment recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé. Son taux élevé de succès même chez les patients VIH positifs promet d'améliorer de façon substantielle la lutte contre la TB.

MOTS CLES : tuberculose ; multirésistance ; traitement ; protocole court ; études de cohorte

Etude observationnelle

- **9 pays participants:** Benin, Burkina Faso, Burundi, Cameroon, Central African Republic, Cote d'Ivoire, DR Congo, Niger, Rwanda
- Tester l'efficacité et la tolérance d'un régime court de 9 mois
- **Régime** standard du Bangladesh avec des doses normales de moxifloxacine (en lieu et place des hautes doses de gatifloxacine)

4 Km Mfx Pto H Cfz E Z / 5 Mfx Cfz E Z

- Enrôlement des patients: Janvier 2013 – Mars 2015

Etude observationnelle

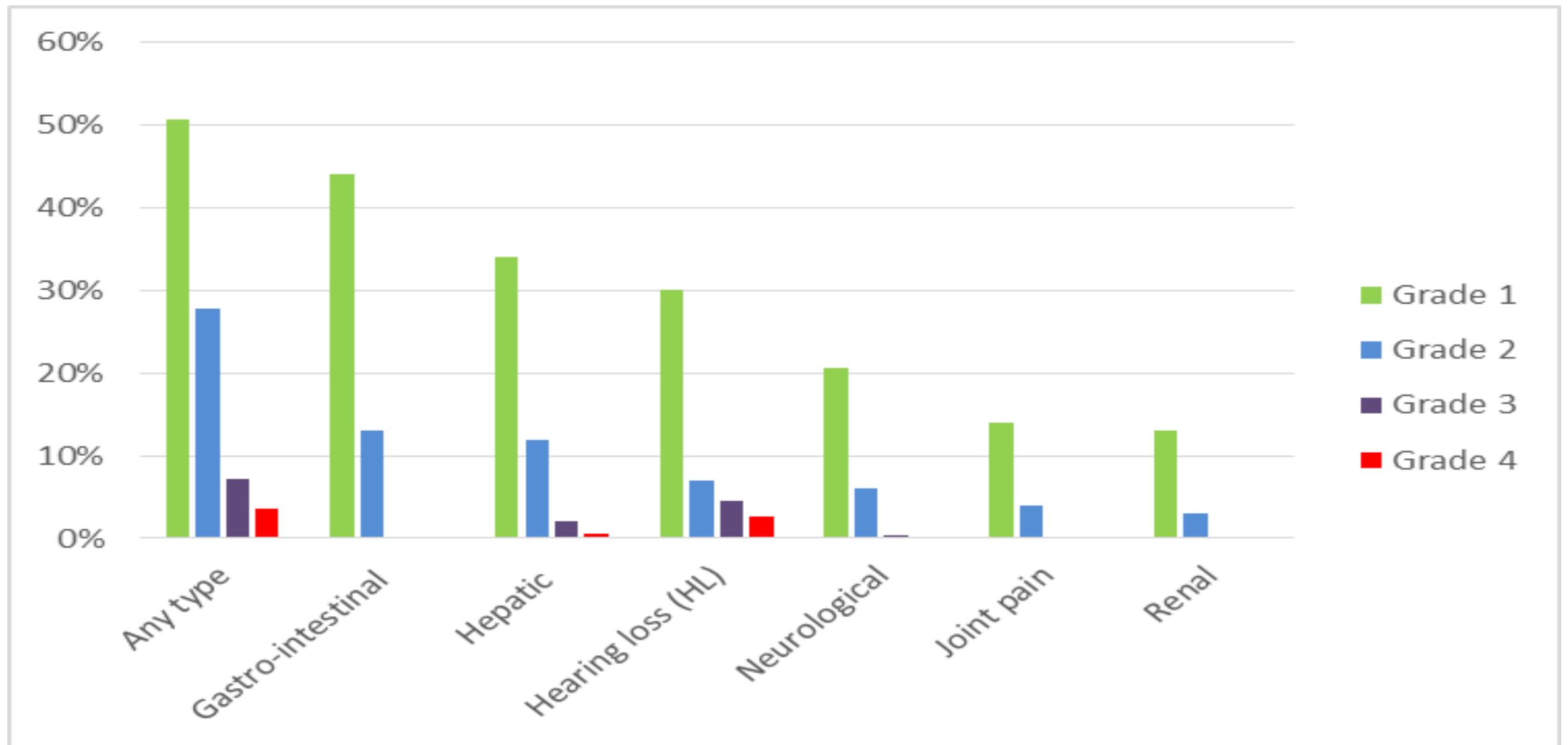
Résultats du traitement

	N = 1,006	
Cured	728	72,4%
Treatment completed	93	9,2%
Success	809	81,6%
Relapse	14	1%
Failure	60	5,9%
Died	79	7,8%
Lost to follow-up (LTFU)	44	4,8%

Trébuscq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, et al. Treatment outcome with a short MDR-TB regimen among patients with rifampicin-resistant TB in nine African countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018;22:17-25

Etude observationnelle

Tolérance





WHO RECOMMENDATIONS ON THE USE OF THE SHORTER MDR-TB REGIMEN

CRITERIA: Do any of the following apply ?

- ✓ Confirmed resistance or suspected ineffectiveness to a medicine in the shorter MDR-TB regimen (except isoniazid resistance)
- ✓ Exposure to ≥ 1 second-line medicines in the shorter MDR-TB regimen for >1 month
- ✓ Intolerance to ≥ 1 medicines in the shorter MDR-TB regimen or risk of toxicity (e.g. drug-drug interactions)
- ✓ Pregnancy
- ✓ Extrapulmonary disease
- ✓ At least one medicine in the shorter MDR-TB regimen not available in the programme

NO

Shorter MDR-TB regimen

Intensive phase

Duration: 4-6 months

Composition: 4 second-line drugs

Continuation phase

Duration: 5 months

Composition: 2 second-line drugs

Supported by selected first-line TB drugs

FAILING REGIMEN, DRUG INTOLERANCE,
RETURN AFTER INTERRUPTION >2 MONTHS,
EMERGENCE OF ANY EXCLUSION CRITERION

YES

Individualised
("conventional")
MDR/RR-TB regimens

Intensive phase

Duration: Up to 8 months

Composition: 4 or more second-line drugs

Continuation phase

Duration: 12 months or more

Composition: 3 or more second-line drugs

Supported by selected first-line TB drugs

Impact de l'étude observationnelle

- **Renforcement du plaidoyer de l'UNION et de l'OMS auprès du FM et d'autres partenaires pour**
 - La mobilisation de ressources financières additionnelles
 - L'achat et l'approvisionnement régulier des pays en médicaments
 - Le traitement régulier et ininterrompu d'un plus grand nombre de patients

Achat des antituberculeux de seconde ligne

Pays	Organisme principal d'achat	Autres ONG de soutien	Etat
RCI	Fonds mondial	-	+/-
Niger	Fonds mondial	Action DAMIEN	-
Cameroun	Fonds mondial	GIZ	-
Burkina Faso	Fonds mondial	-	+/-
Burundi	Fonds mondial	Action DAMIEN	-
RDC	Fonds mondial	USAID Action DAMIEN	+
Bénin	Fonds Mondial	-	-

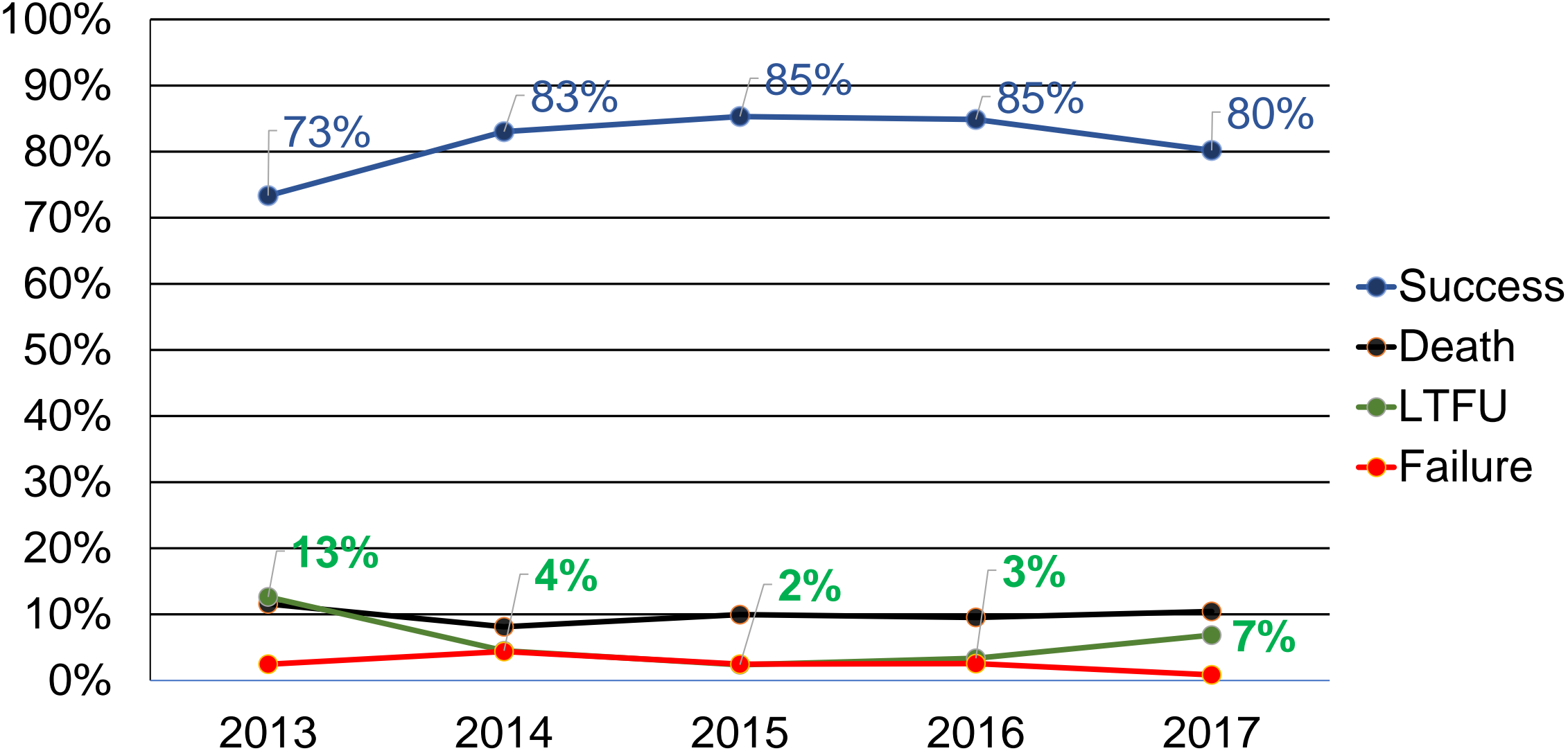
Régime court versus traitement long de la TBMR

9 pays 2013-2017

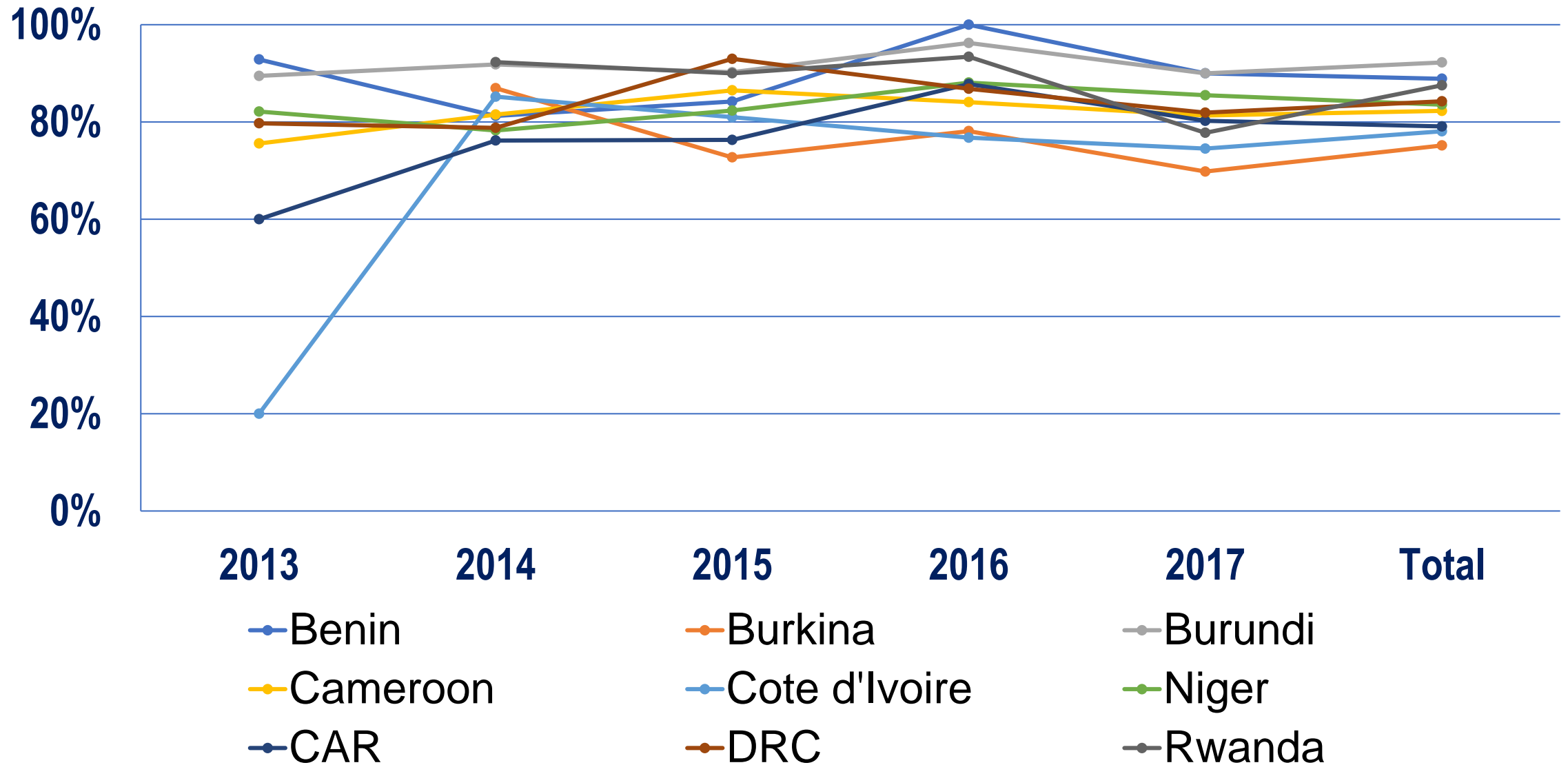
(Fin du recrutement Mars 2015)



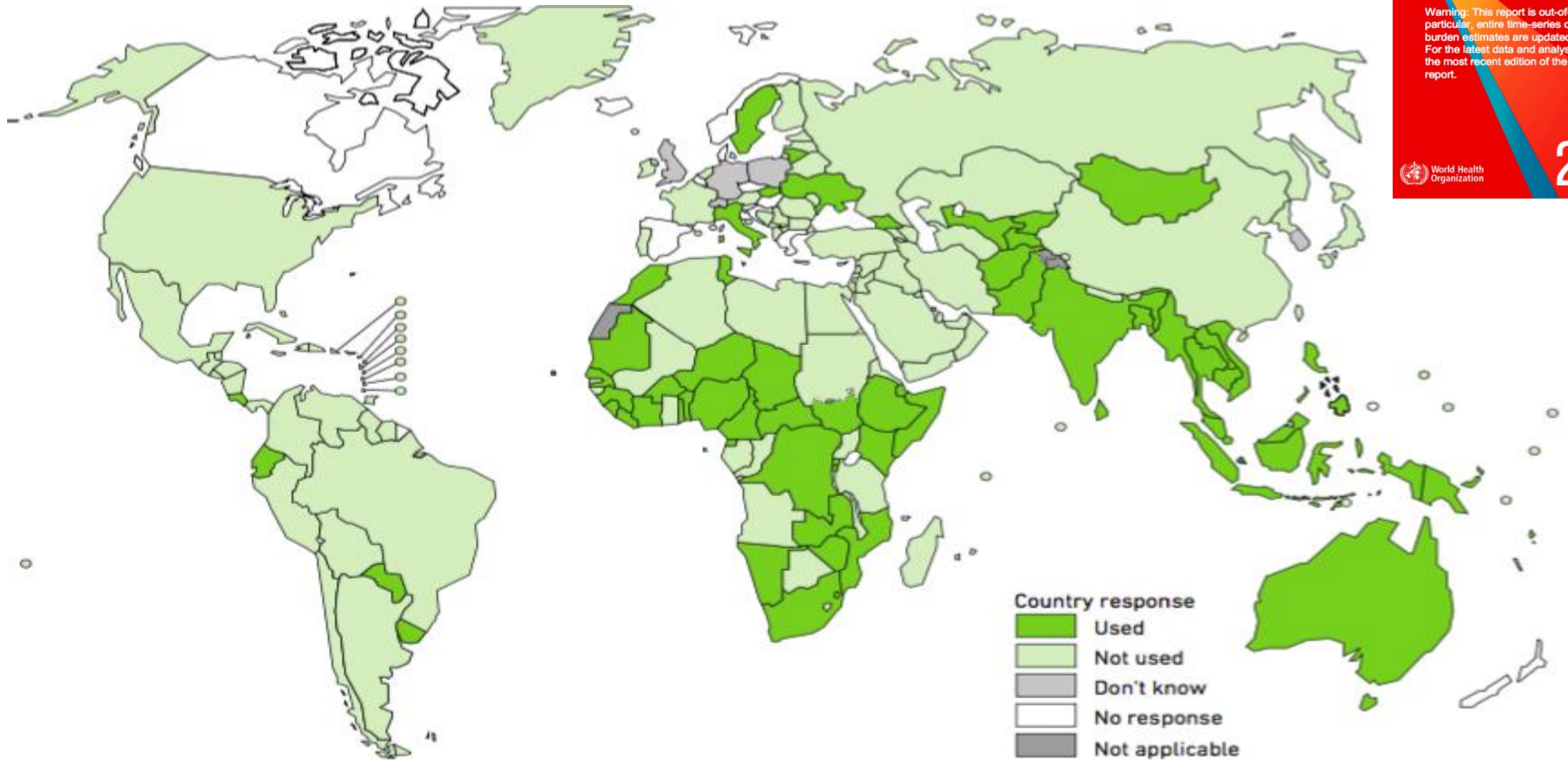
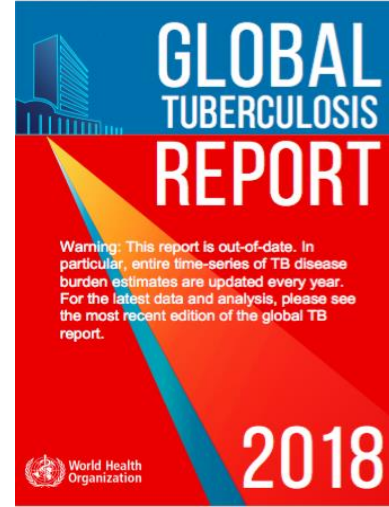
Résultats du traitement par régime court de 9 mois pour 9 pays 2013-2017



Succès thérapeutique par pays 2013-2017



Pays utilisant le régime court à la fin 2017



Situation des pays n'ayant pas participé à l'étude observationnelle

Pays	Date début régime court	Patients traités Régime court	Succès thérapeutique
Mali	2018	28	80%
Guinée	2016	210	76%
Sénégal	2018	152	79%
Togo	2010	24	68%

Impact de l'étude observationnelle

- **Activités de laboratoire**

- Poursuite du déploiement du GeneXpert
- Système de convoyage des crachats vers les LNR
 - ✓ *Amélioration du dépistage*

- **Traitement**

- Soutien au transport et appui nutritionnel
- Médicaments pour la gestion des effets indésirables du traitement
- Effectivité du TDO
 - ✓ *Amélioration de l'observance*

- **Suivi**

- La subvention du bilan initial et de suivi- calendrier de suivi bien établi
- Equipement des sites de prise en charge en appareil à ECG et audiomètres
 - ✓ *Meilleur suivi des malades*

Décentralisation des activités de prise en charge

Recrutement et formation des agents impliqués

Pays	Nombre de GeneXpert	LNR	Convoyage des crachats	Centres de prise en charge
RCI	31	2	oui	29
Niger	6	1	oui	3
Cameroun	28	2	oui	12
Burkina Faso	17	1	oui	2
Burundi	24	1	oui	171
RDC		1	oui	243
Bénin	12	1	oui	1
RCA				
RWANDA				

Défis

Suivi audiométrique en 2017

- **Données de 6 pays sur les 9 pays ayant participé à l'étude**
 - 367/397 (92%) avec évaluation audiométrique
 - 98 (27%) de troubles auditifs
- **Modification du traitement chez 65 patients (66%)**
 - Réduction des doses de Km (3 fois /semaine) : 46 patients
 - Arrêt de la Km et substitution par linezolid (LZD) : 14 patients
 - Arrêt de la Km et substitution par bedaquiline (BDQ): 5 patients
- **Appareillage: 4 patients**
- **6 patients avec une perte auditive sévère : pas d'appareillage**

Recommandations OMS 2018

Régime court

- **Substituer la kanamycine par l'amikacine**
 - 4 Am Mfx Pto H Cfz E Z / 5 Mfx Cfz E Z
 - Moins de risque de rechute et d'échec avec l'amikacine
 - Effectif dans 4 pays
 - Autres d'ici 2020
- **Pendant la phase de transition**
 - Informer les patients par rapport aux bénéfices et problématiques du régime court avec kanamycine
- **2019: >90% des malades TBRR/MR traités par régime court de 9 mois avec Km ou Am**

Recommandations OMS 2018

Possibles modifications du régime court

- **Pas d'évidence disponible**

- (p.e. remplacement de l'injectable par bédaquiline ou de la moxifloxacine par lévofloxacine)

- **Modifications du régime court**

- Régies par un protocole de recherche approuvé par un comité d'éthique national
- Assurer un suivi pour établir l'efficacité du régime

- **Intensifier la pharmacovigilance (aDSM)**

Recommandations OMS 2018

Possibles modifications du régime court

- **Ecrire un protocole** sur les possibles modifications du régime court
- **Assurer un suivi strict de l'efficacité et de la tolérance du régime court modifié** en cas d'effets indésirables
- **Commander des médicaments de remplacement de l'injectable** par les nouvelles molécules *Dlm, Lzd, Bdq* si effets indésirables sévères à l'utilisation de l'injectable et documenter
- **Assurer un suivi strict par audiométrie** des patients qui continuent le régime court avec les injectables

Critères d'exclusion pour régime court

- **Résistance ou probable inefficacité** d'un médicament du régime court (sauf l'isoniazide)
- **Antécédents de prise de médicaments de seconde ligne** pour plus d'un mois (sauf si la sensibilité est confirmée)
- **Intolérance à un médicament du régime court** ou risque de toxicité
- **Grossesse**
- **TB disséminée, méningée ou du système nerveux central ou TB extrapulmonaire chez les PVVIH**

Fig. 4.1. Criteria to decide when the shorter MDR-TB regimen may be offered

Is any of the following present?

- Preference by the clinician and patient for a longer MDR-TB regimen
- Confirmed resistance to or suspected ineffectiveness of a medicine in the shorter MDR-TB regimen (except isoniazid resistance)*
- Exposure to one or more second-line medicines in the shorter MDR-TB regimen for >1 month (unless susceptibility to these second-line medicines is confirmed)
- Intolerance to medicines in the shorter MDR-TB regimen or risk of toxicity (e.g. drug–drug interactions)
- Pregnancy
- Disseminated, meningeal or CNS TB
- Any extrapulmonary disease in PLHIV
- One or more medicines in the shorter MDR-TB regimen not available



YES

**FAILING SHORTER REGIMEN
or NON-RESPONSE,
DRUG INTOLERANCE,
EMERGENCE OF ANY OTHER
EXCLUSION CRITERION**



NO

**Individualized,
longer MDR-TB
regimens**

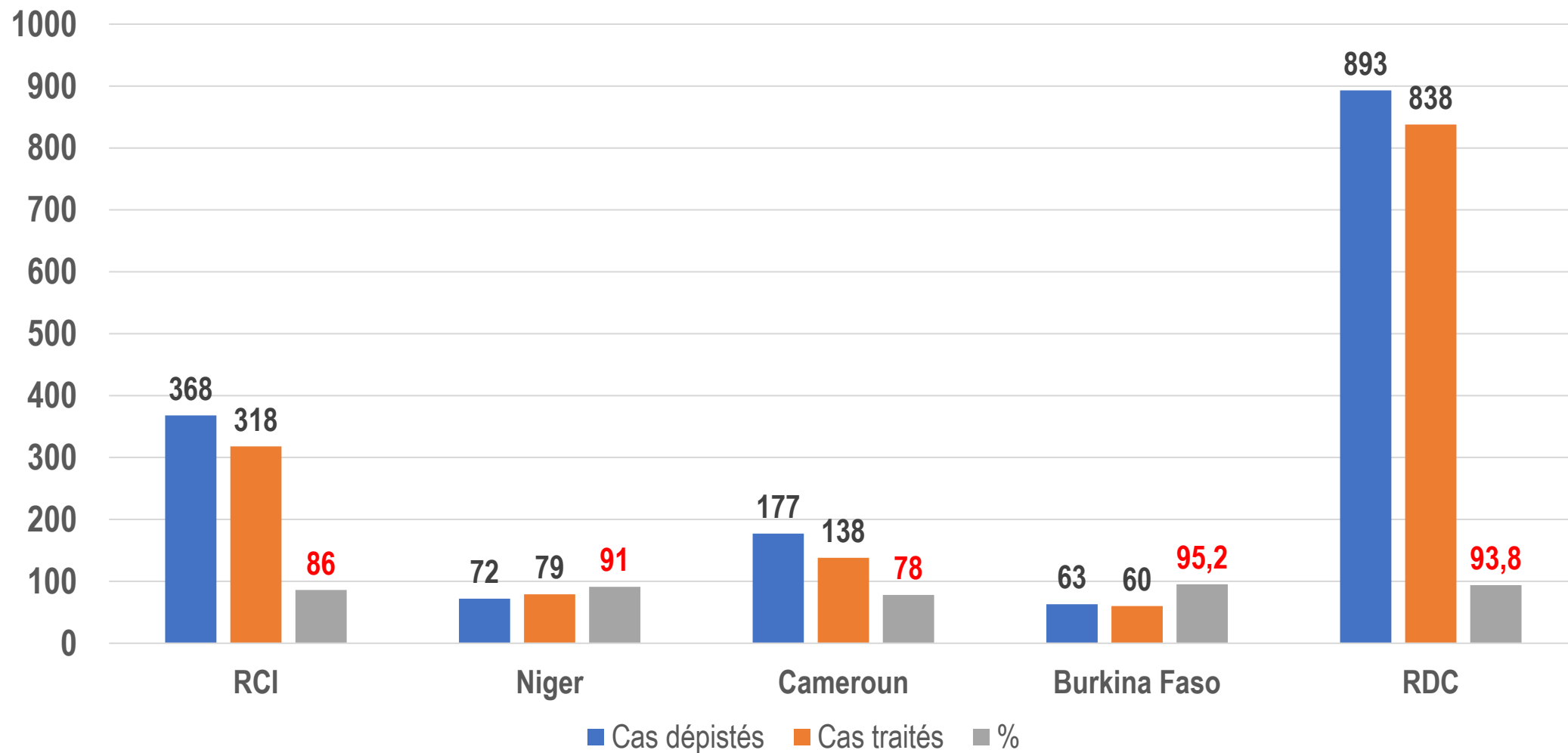


**Standardized, shorter
MDR-TB regimen may
be offered (conditional
recommendation)**

Exclusion du régime court

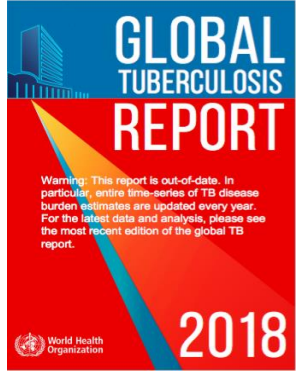
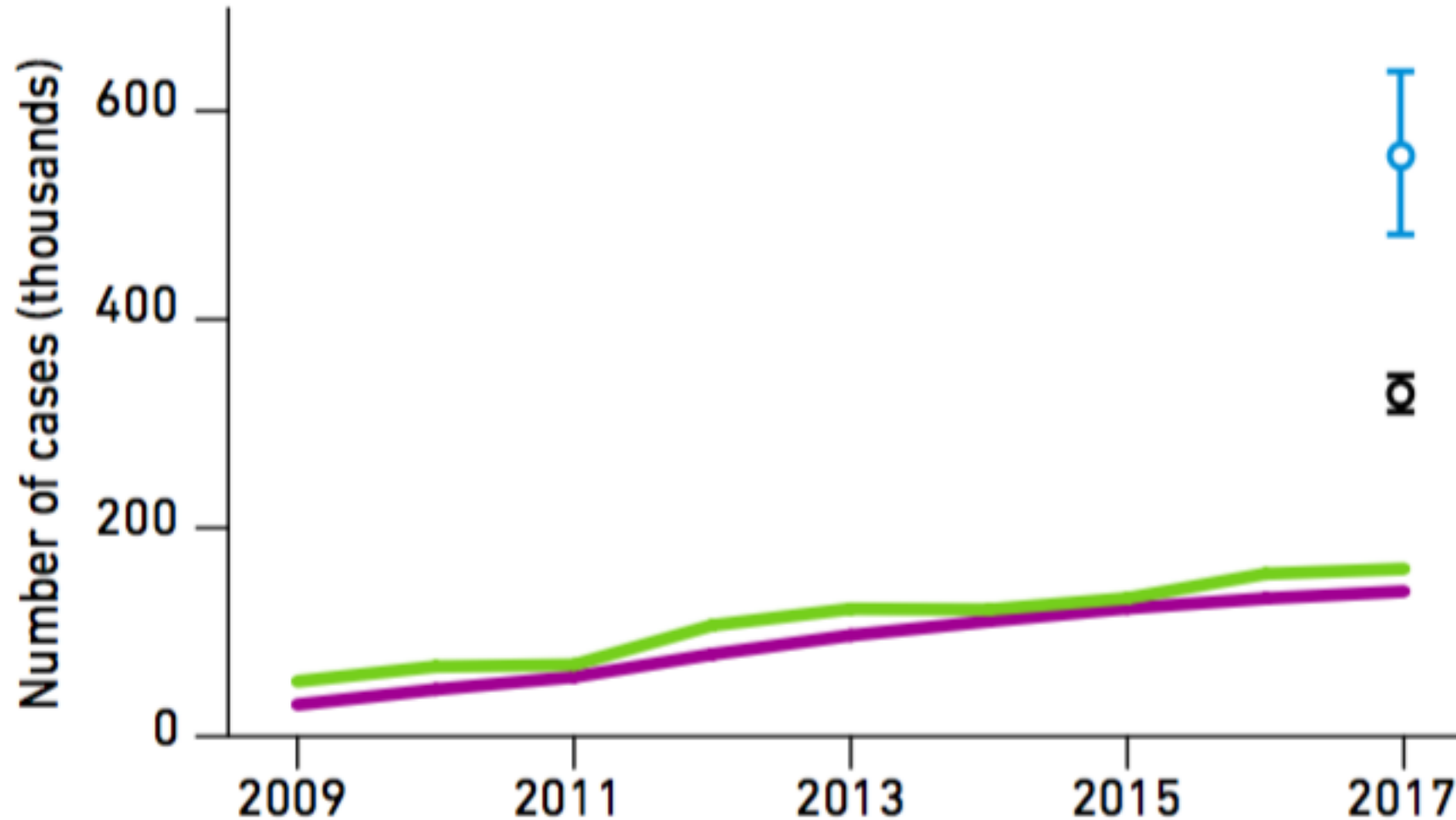
- Prévoir des molécules pour le **traitement long**
- **Documenter les cas de traitement par régime court des cas de TBMR extrapulmonaires**

Patients dépistés/ patients traités



Cas détectés/cas traités

MDR/RR-TB cases detected (violet) and number enrolled on MDR-TB treatment (green) 2009-2016, compared with incident MDR/RR-TB cases in 2016 (uncertainty interval shown in blue)



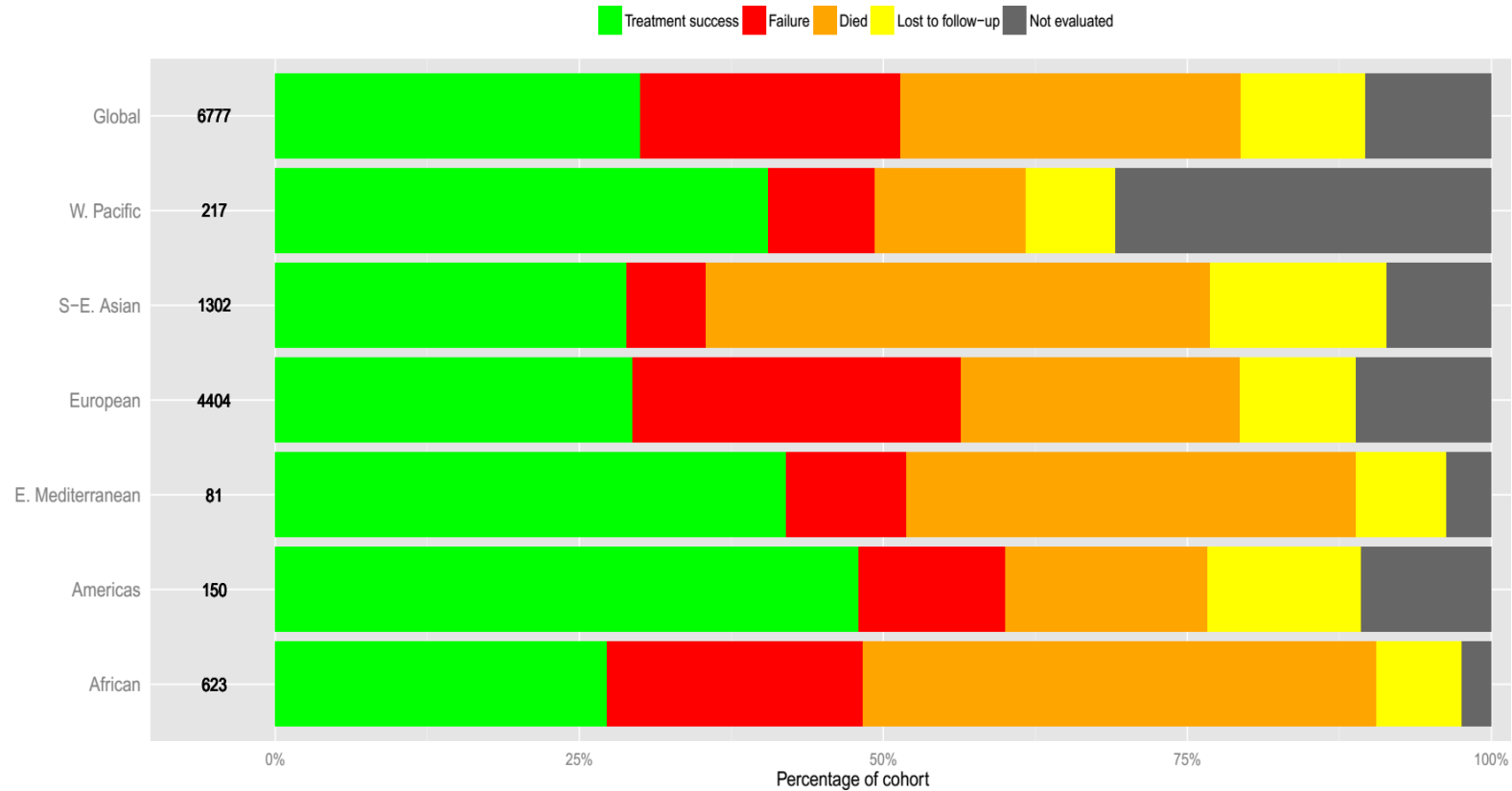
450,000
Detection
Gap

Contribution de l'état

Contribution de l'état	Pays
Infrastructures	Tous les pays
Recrutement de personnels, prestataires de soins	
Achat des antituberculeux de seconde ligne	RCI, BF, RDC
Appui social: aide au transport, soutien nutritionnel	
Médicaments pour gestion des effets indésirables	BF
Recrutement de personnel pour renforcer l'activité TBMR	-
Activités communautaires: enquête entourage, visites à domicile ...	-



XDR/RR-TB treatment outcomes, 2014*



- 54 countries
- 30% TSR overall (28% death, 21% tx failed, 21% LFU or not evaluated)
- Most Africa data is from RSA

Conclusion

- **Etude observationnelle**

- Plus grand nombre de patients traités dans les pays
- Plus grand nombre de pays adhérents
- Meilleures conditions de traitement et de suivi
- Meilleurs résultats du traitement dans les pays

- **Cependant**

- Nécessité adaptation du régime court de 9 mois
- Documentation des modifications du régime court (substitution par Bdq ou Lzd) ou des cas de traitement de TBMR extra pulmonaires
- Surveillance stricte et régulière de la fonction auditive si injectable

Remerciements

Arnaud TREBUCK	UNION
Valérie SCHWOEBEL	UNION
François CIZA	Burundi
Alberto PIUBELLO	Niger
Jurgen NOESKE	Cameroun
Gisèle BADOUM	Burkina Faso
Murhula Innocent KASHONGWE	RDC
Fatou NDEYE DIOUF	Sénégal
Yacouba TOLOBA	Mali
Komi ADJOH	Togo
Boubacar Djelo DIALLO	Guinée
Serge ADE	Bénin