

# Les recommandations thérapeutiques des tuberculoses MDR. Mise à jour de 2023

Thomas Maitre *MD PhD*

*Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique APHP Hôpital Tenon  
Sorbonne Université, Paris*

Dés 1948...

# BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 30 1948

## STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION

Amélioration clinico-radiologique initiale ...

... mais échec avec culture + à 6 mois

M1

M3

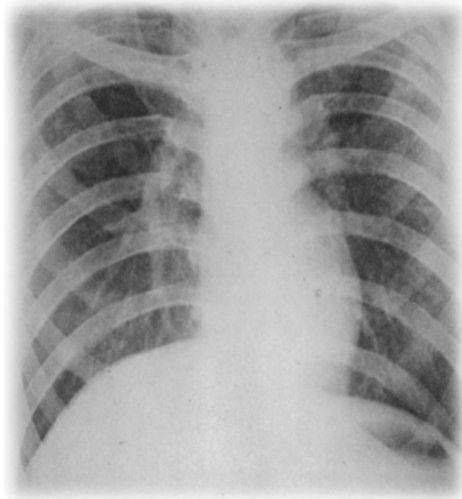
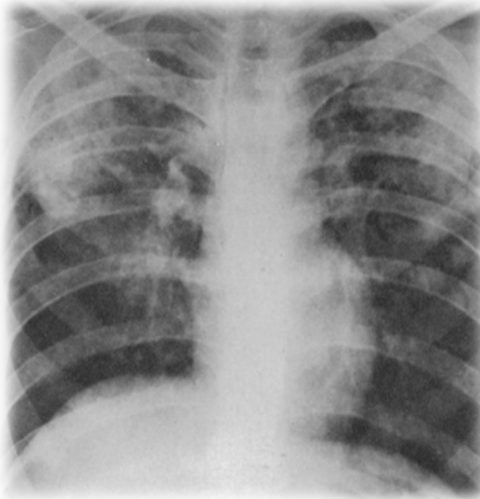
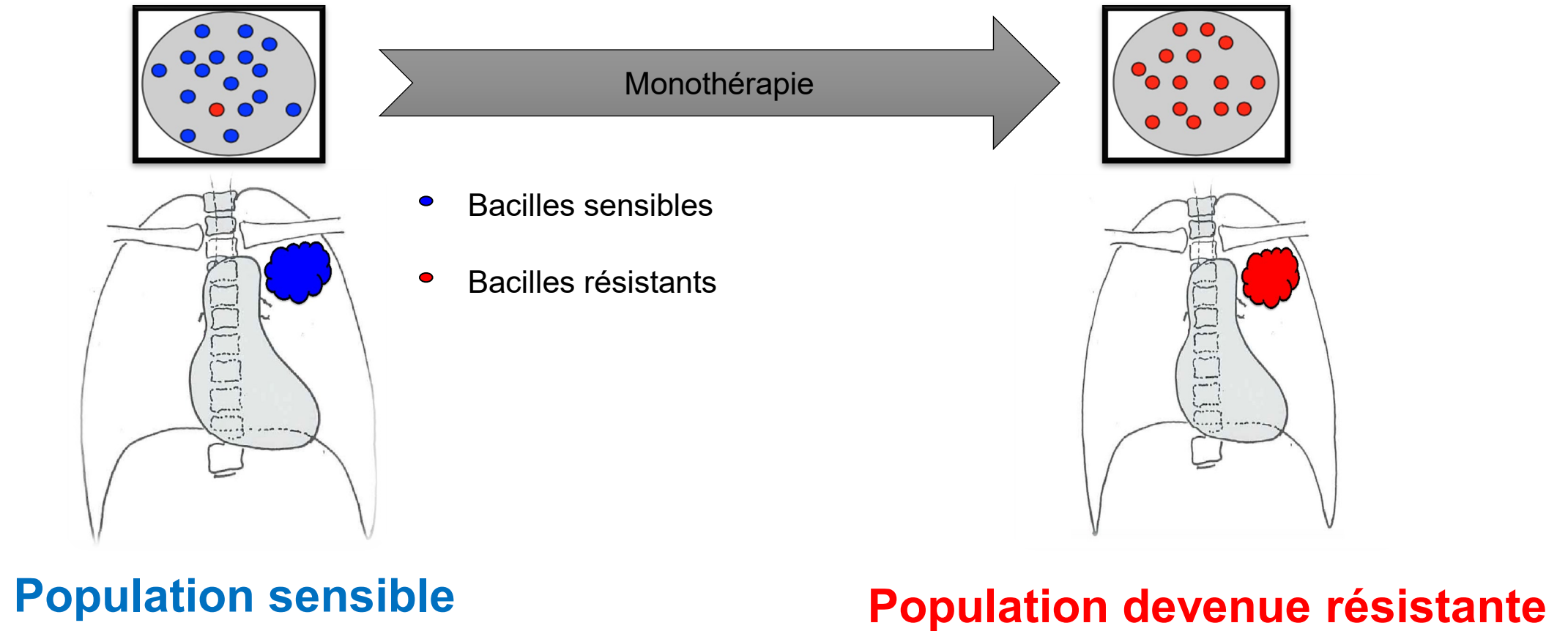


TABLE XIII.—*Presence of Tubercle Bacilli*

Results on Admission	Total	Deaths	Results in Third Month <b>M3</b>			
			Direct Smear		Smear Negative Culture Positive	Culture Negative
			Strongly Positive	Weakly Positive		
<b>S Cases:</b>						
Smear strongly positive	40	0	16	12	10	2
Smear weakly positive ..	11	0	1	3	1	6
Smear negative, culture positive	3	0	1	0	0	2
<b>C Cases:</b>						
Smear strongly positive	29	5	19	3	1	1
Smear weakly positive ..	17	1	6	8	2	0
Smear negative, culture positive	4	0	1	1	2	0
Results at End of 6 Months <b>M6</b>						
<b>S Cases:</b>						
Smear strongly positive	40	4	24	1	7	4
Smear weakly positive ..	11	0	3	3	2	3
Smear negative, culture positive	3	0	1	0	1	1
<b>C Cases:</b>						
Smear strongly positive	29	11	15	2	0	1
Smear weakly positive ..	17	3	4	7	3	0
Smear negative, culture positive	4	0	0	1	2	1

# Sélection des mutants résistants en cours de traitement



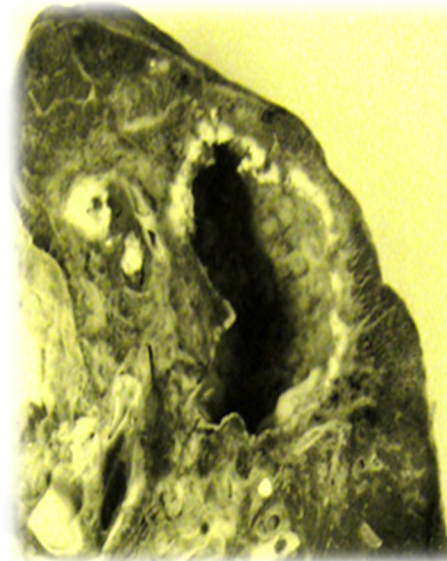
# Résistance intrinsèque dans une population de bacilles

Anti-TB	Fréquence
isoniazide	$10^{-6}$
<b>streptomycine</b>	<b><math>10^{-6}</math></b>
rifampicine	$10^{-8}$
bedaquiline	$10^{-8}$
linezolide	$10^{-9}$

**Resistance bithérapie (INH + streptomycine)**

$$10^{-6} \times 10^{-6} = 10^{-12}$$

Canetti *Rev Tuberc Pneumol* 1963



**Chez un patient non traité**

**$10^8$  bacilles**

100 Strepto-R

100 INH-R

**0 résistant en bithérapie => pas de sélection**

# The Combined Use of Para-Aminosalicylic Acid (PAS) and Streptomycin in Pulmonary Tuberculosis

By M. M. NAGLEY

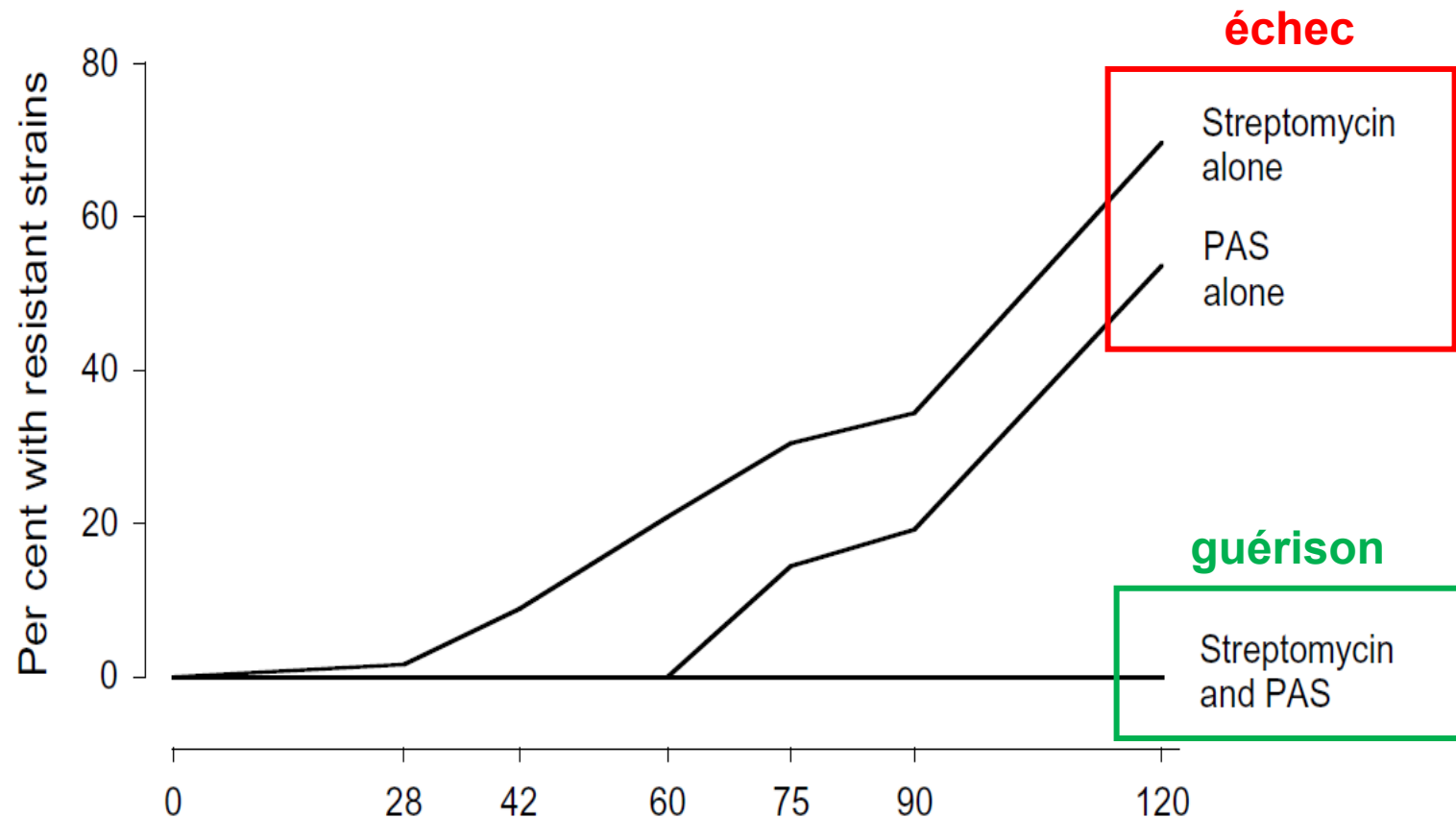
*Assistant Senior Physician, Grove Park Hospital, London*

1950

**1<sup>er</sup> régime anti TB**

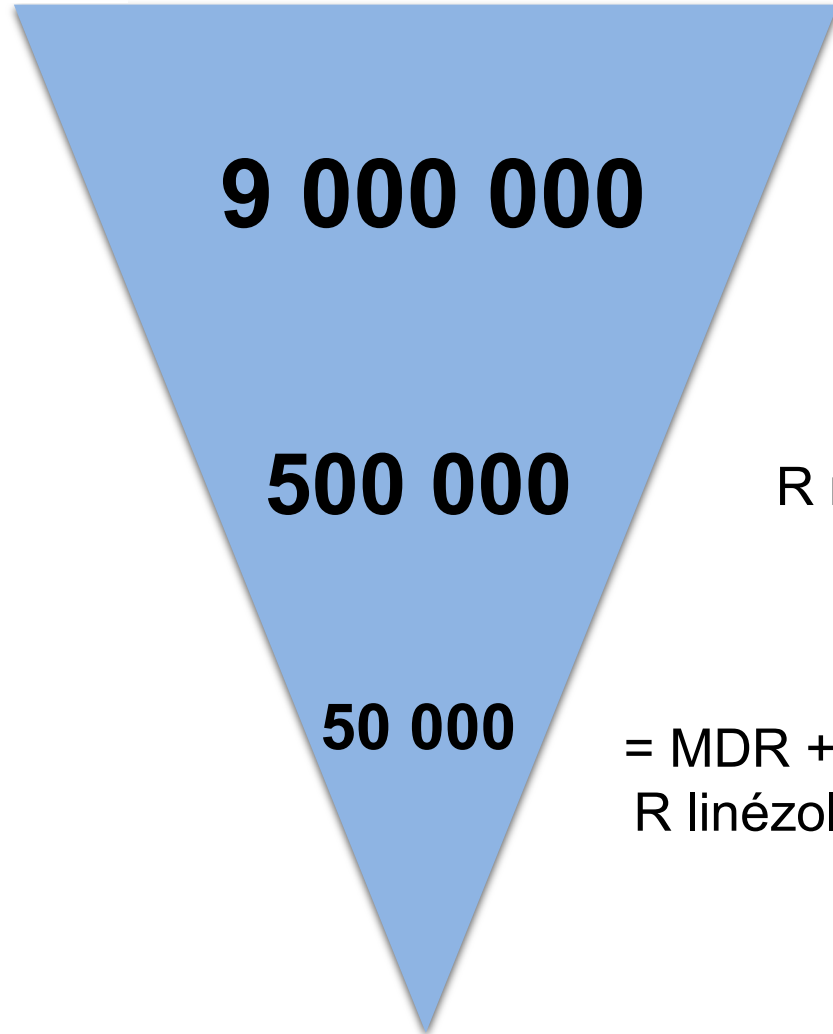
**Streptomycine + PAS**

**Prévention de la résistance**



# Epidémiologie mondiale de la Tuberculose à bacilles résistants

## INCIDENCE MONDIALE



**TB à bacille sensible**

**MDR :**

R rifampicine + isoniazide

**XDR 2021:**

= MDR + R fluoroquinolones +  
R linézolide et/ou bédaquiline

## MORTALITE

5-10%

**30%**

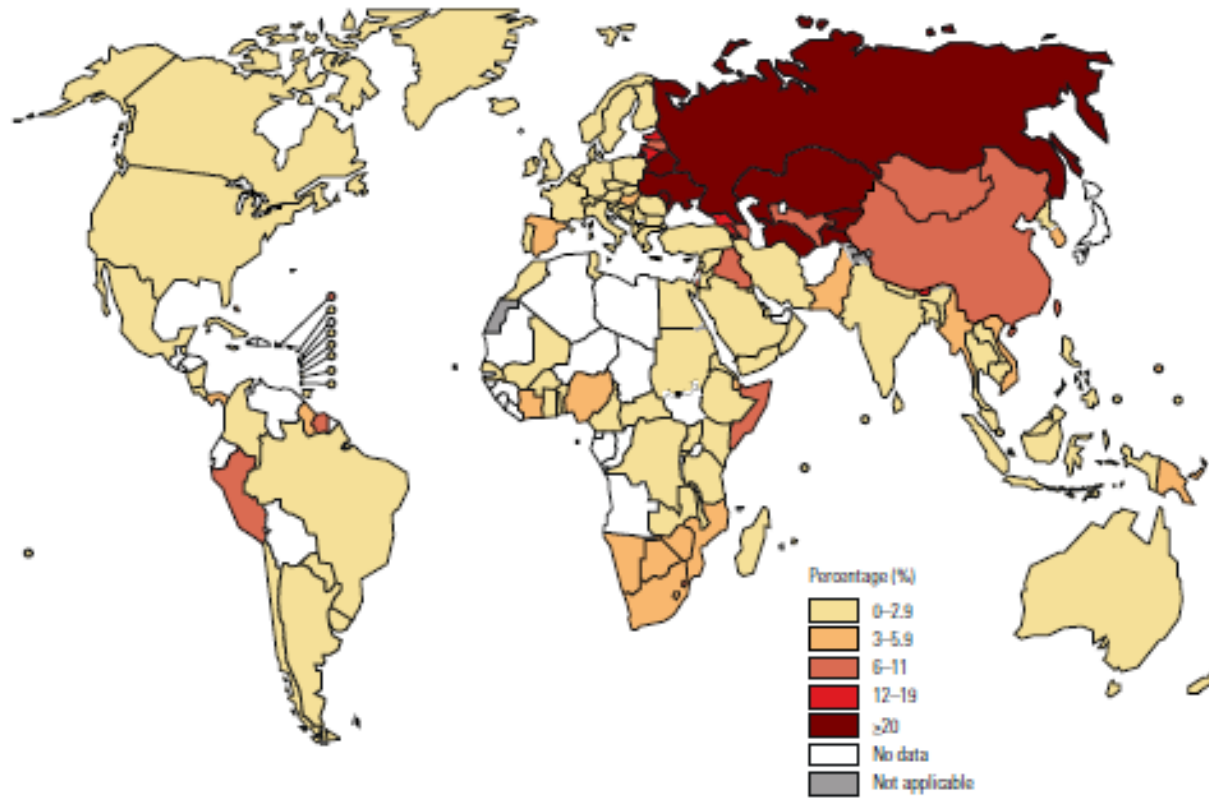
**50%**

**Impasse thérapeutique**

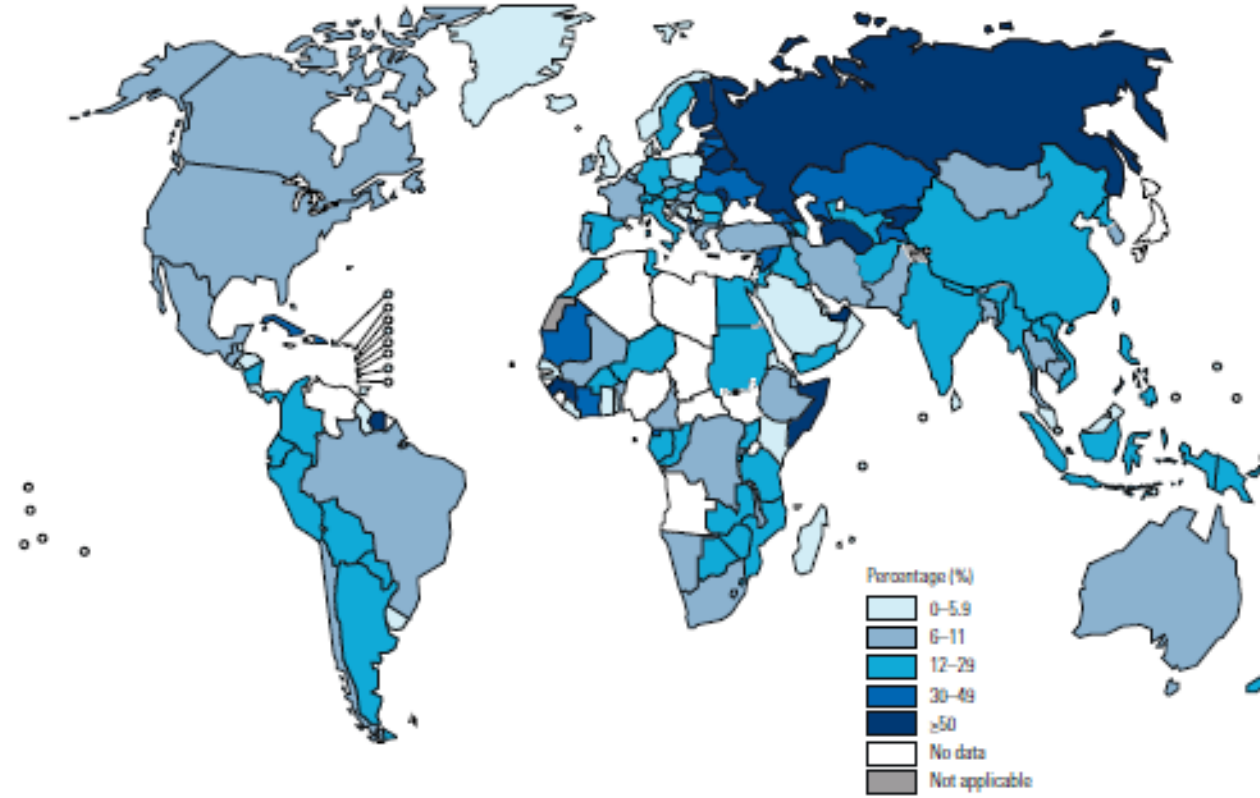


# Proportion de MDR vs cas de Tuberculose

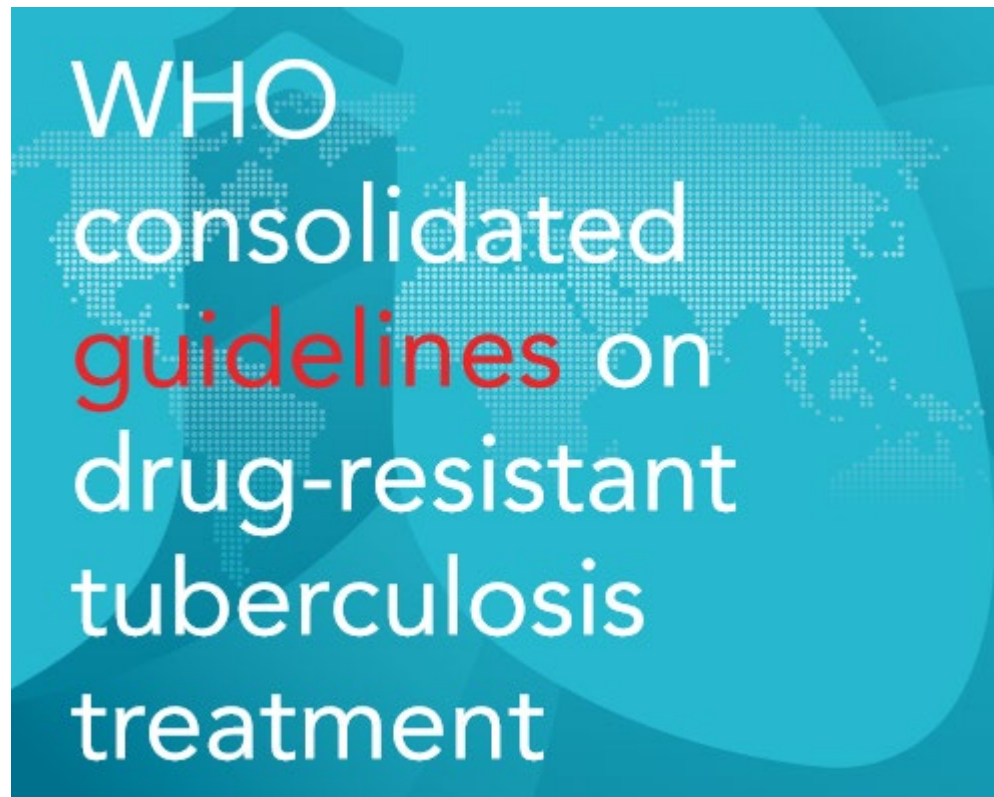
Percentage of new TB cases with MDR/RR-TB<sup>2</sup>



Percentage of previously treated TB cases with MDR/RR-TB<sup>2</sup>



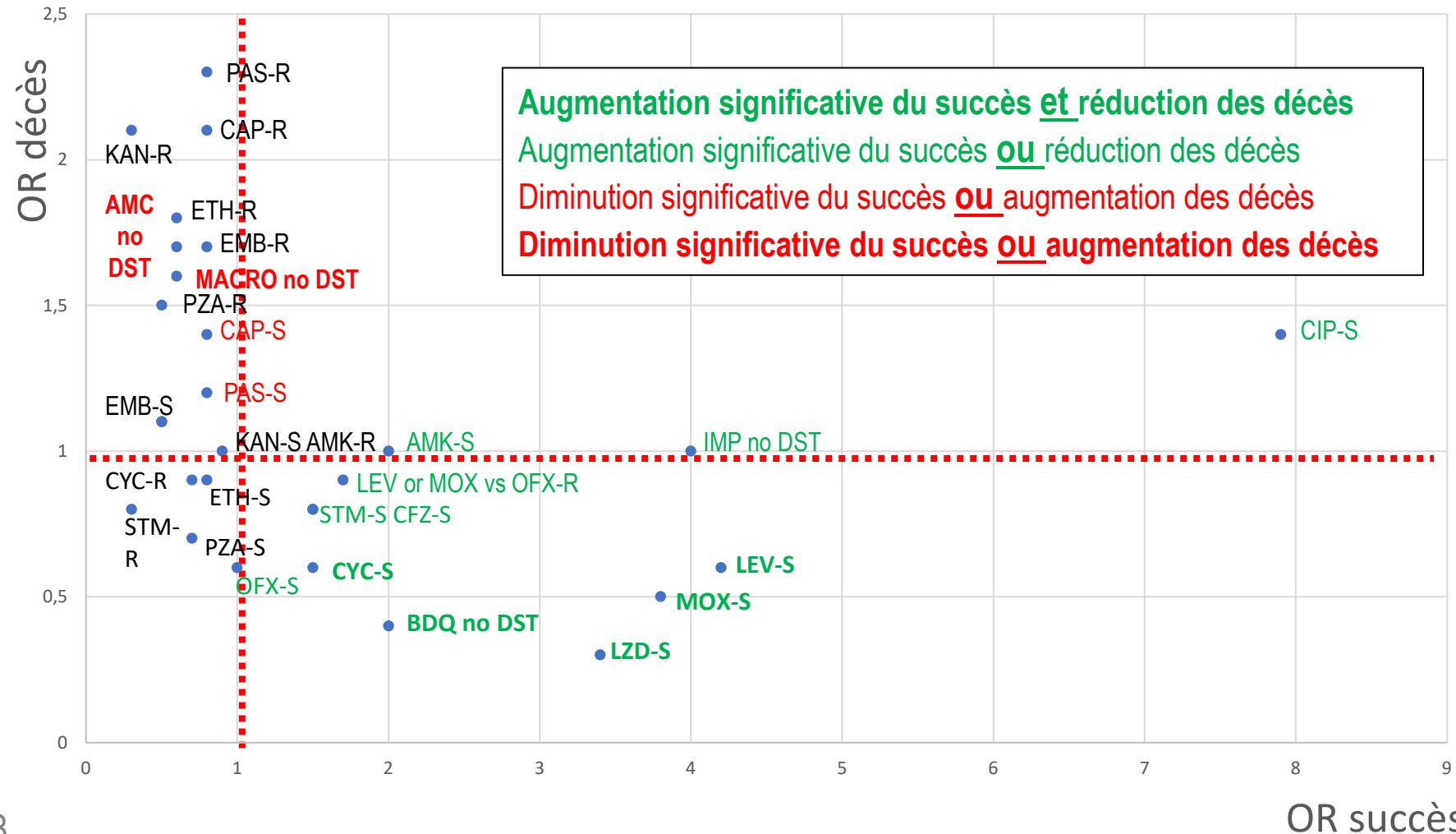
# Traitement des tuberculoses MDR et XDR : avant (2019)



# Impact du traitement antibiotique sur le succès du traitement des TB MDR

Méta-analyse de 12 030 cas de 25 pays

Adapté depuis Pr N. Veziris



# Traitement OMS : ancienne version

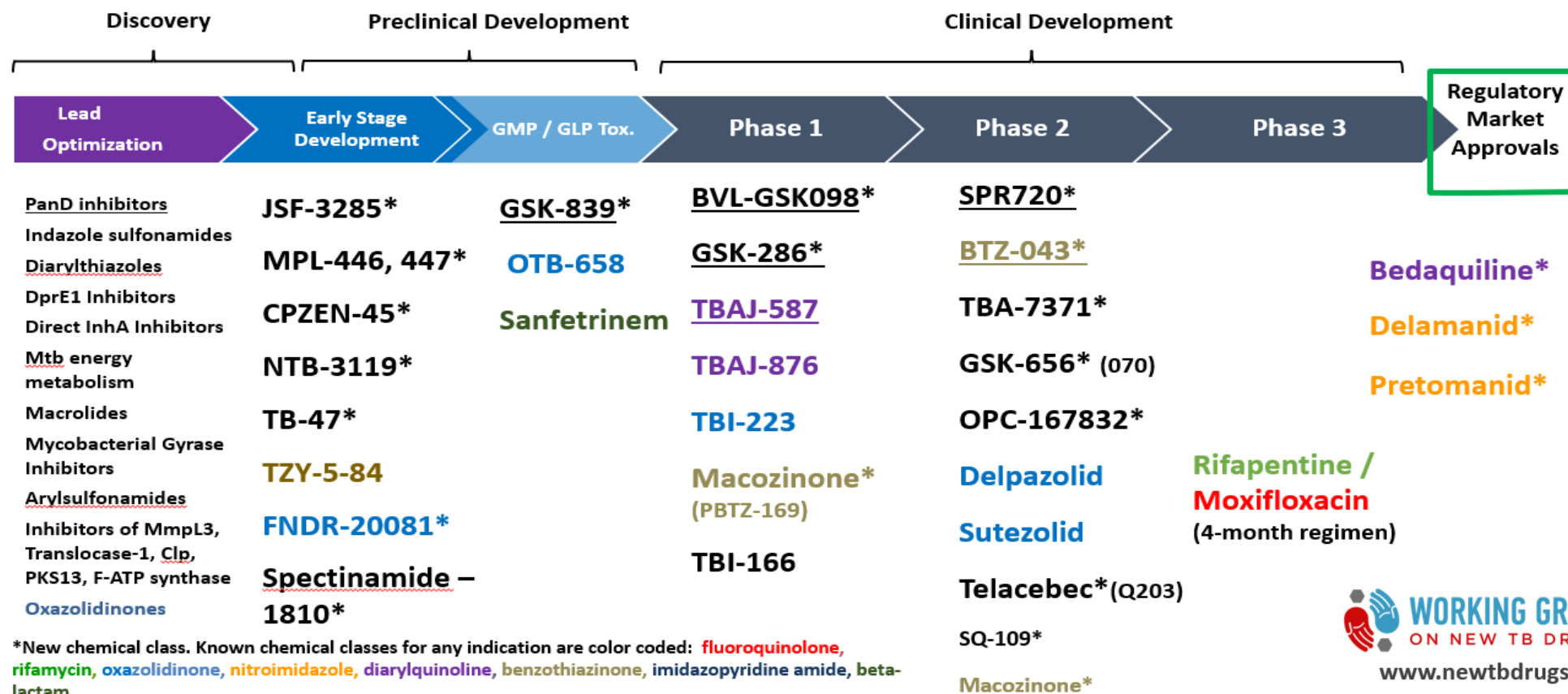
Groups & steps	Medicine	
<b>Group A:</b> Include all three medicines	levofloxacin <i>OR</i>	Lfx
	moxifloxacin	Mfx
	bedaquiline <sup>2,3</sup>	Bdq
	linezolid <sup>4</sup>	Lzd
<b>Group B:</b> Add one or both medicines	clofazimine	Cfz
	cycloserine <i>OR</i>	Cs
	terizidone	Trd
<b>Group C:</b> Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	ethambutol	E
	delamanid <sup>3,5</sup>	Dlm
	pyrazinamide <sup>6</sup>	Z
	imipenem–cilastatin <i>OR</i>	Ipm–Cln
	meropenem <sup>7</sup>	Mpm
	amikacin ( <i>OR</i> streptomycin) <sup>8</sup>	Am (S)
	ethionamide <i>OR</i>	Eto
	prothionamide <sup>9</sup>	Pto
	<i>p</i> -aminosalicylic acid <sup>9</sup>	PAS

- les **3 molécules du groupe A**
- et
- **au moins 1 du groupe B**
  - compléter avec molécules de groupes suivant si <4
- pour 18 à 20 mois
  - 15 à 17 après négativation des cultures



# Traitement des tuberculoses MDR et XDR : maintenant

**NEW**



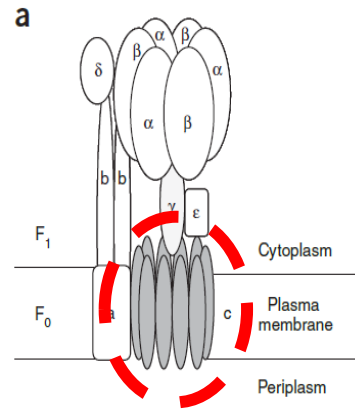
\*New chemical class. Known chemical classes for any indication are color coded: **fluoroquinolone**, **rifamycin**, **oxazolidinone**, **nitroimidazole**, **diarylquinoline**, **benzothiazinone**, **imidazopyridine amide**, **beta-lactam**.



[www.newtbdrugs.org](http://www.newtbdrugs.org)

Updated: March 2021

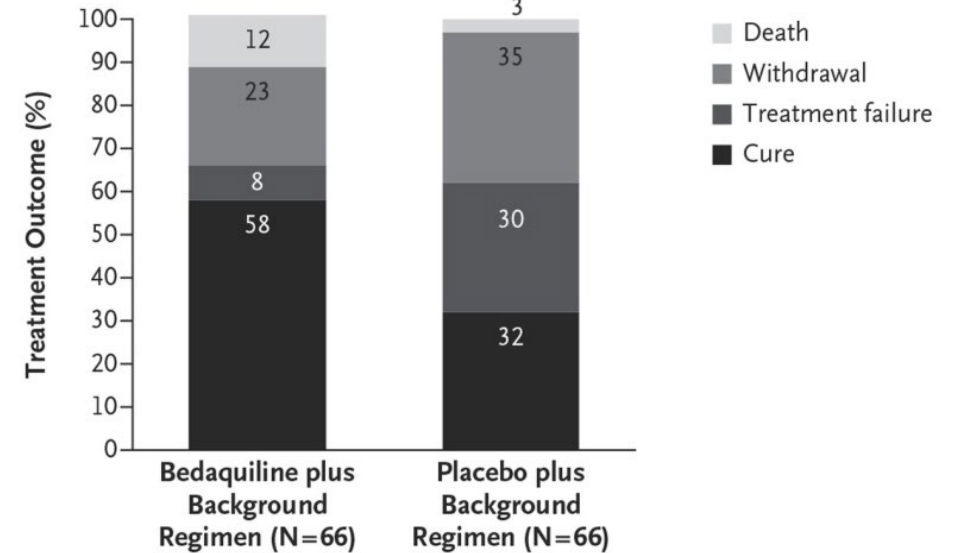
# + Bédaquiline



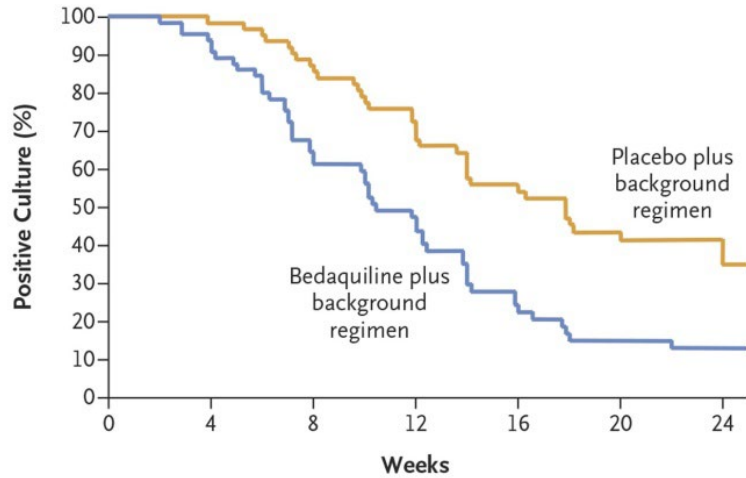
Inhibiteur ATP synthase  
 CMI = 0,01 mg/L  
 Pic sérique = 2 à 3 mg/L

Devenir à 2 ans

B Analysis Based on WHO Definitions



Time to Culture Conversion



No. at Risk

Bedaquiline	58	37	25	12	7	3
Placebo	61	53	40	30	22	5

Diacon *N Engl J Med* 2014

La Bédaquiline augmente la négativation des cultures à 2 ans quand elle est ajoutée à un traitement de TB MDR

# Donc la fin des injectables

- Ndjeka, *Lancet ID* 2022
- Afrique du Sud, comparaison traitement MDR à base BDQ (688) ou d'injectables (699) 9-12 mois
- Exclusion des patients recevant linézolide, carbapénèmes, terizidone ou cyclosérine, délamanide, ou PAS

	BDQ	INJ
échec / rechute	1%	2%
Perdus de vue	6%	12%
décès	24%	28%

Traitement oral à base de BDQ un peu plus efficace qu'un traitement avec injectables (confirmé par essai phase 3 randomisé : Stream 2 Goodall, *Lancet* 2022)

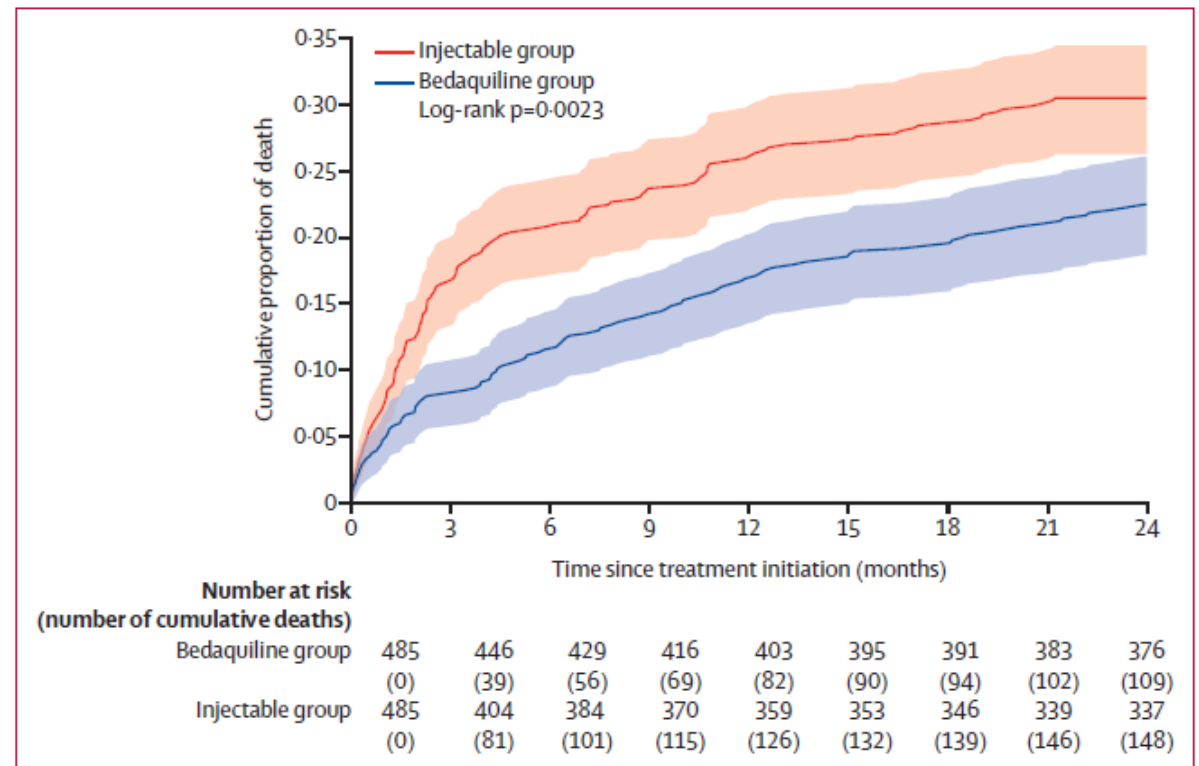
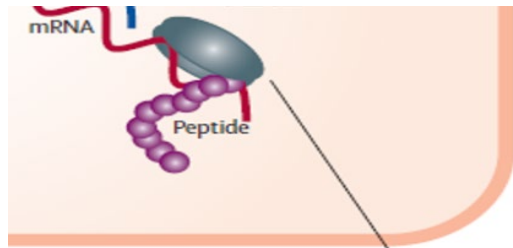


Figure 2: Cumulative proportion of death up to 24 months after treatment initiation in the matched population (n=485 in each treatment group). Shaded regions represent 95% CI.

# + Linézolide

Oxazolidinone



- Ribosome: oxazolidinones**  
Inhibit protein synthesis
- Linezolid
  - Sutezolid
  - AZD-5847
  - Radezolid
  - Tedizolid

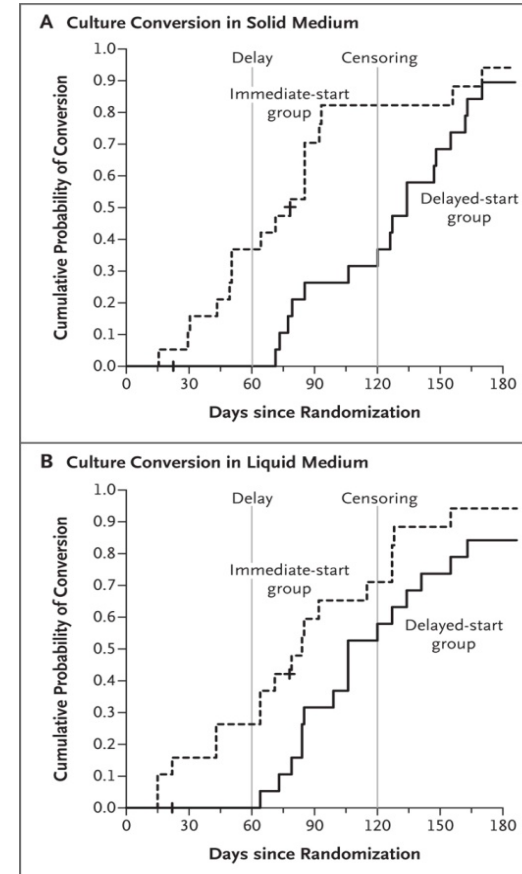
CMI 0,5 mg/l

Pic sérique = 10 à 20 mg/L

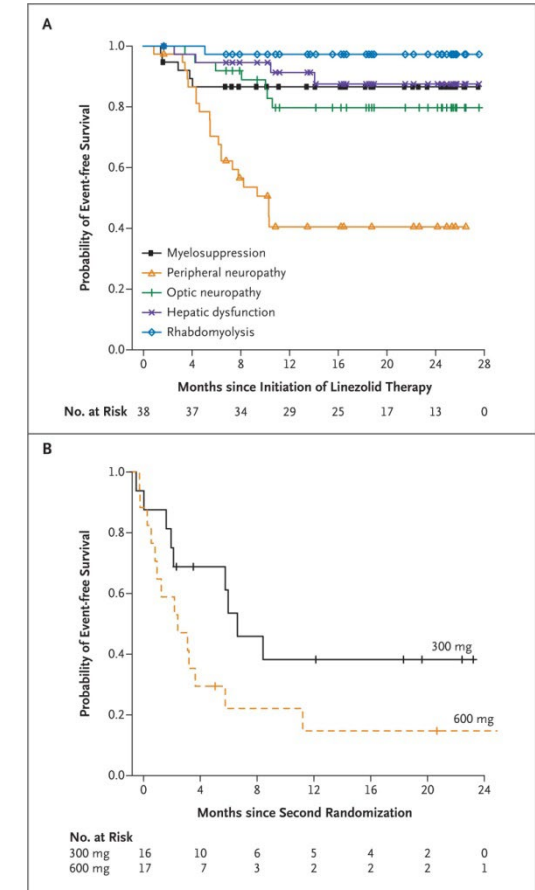
Lee, *NEJM* 2012

- Essai randomisé
- 41 cas TB XDR en échec
- Ajout linezolide 600 mg/j immédiatement ou après 2 mois

Courbe de Kaplan–Meier de négativation des cultures après la randomisation



Probabilité de survie sans toxicité



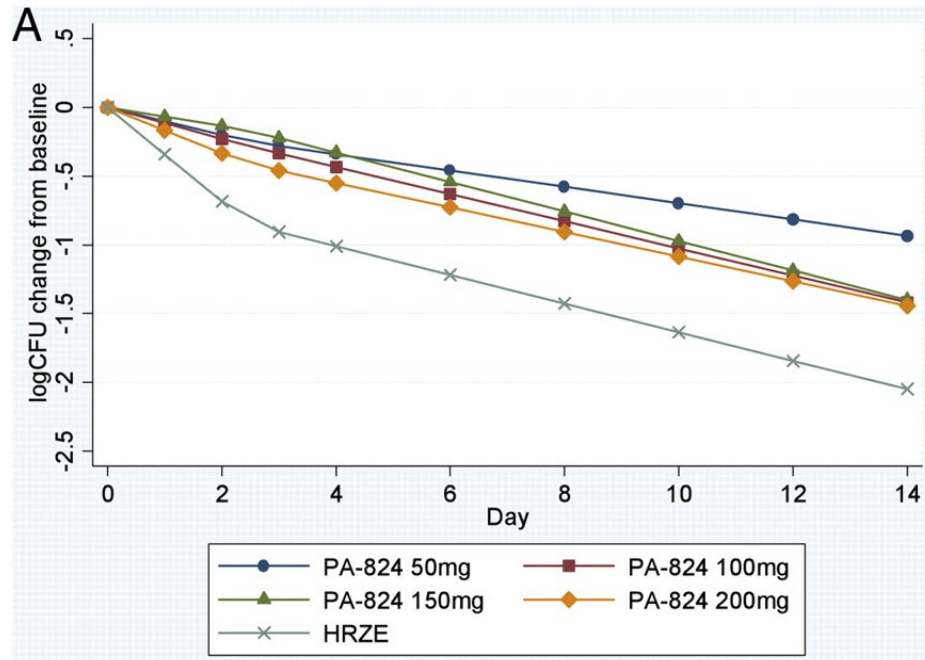
Lee *N Engl J Med* 2012

Linézolide augmente la négativation des cultures à 2 mois si il est ajouté à un traitement de fond de TB XDR. **Alerte sur la toxicité ...**

# + Délamanide, Prétomanide

Inhibition synthèse acides mycoliques / Empoisonnement NO

## Prétomanide

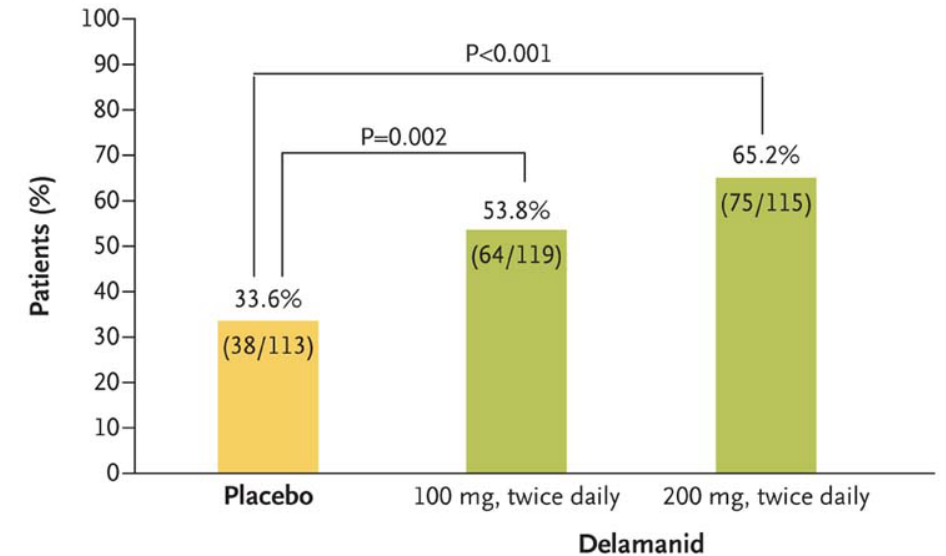


Phase 2 EBA, TB sensible  
Diacon AAC 2012

## Délamanide

Proportion de patients négatifs en culture à 2 mois

### B Solid Medium



Phase 2, MDR DLM vs placebo  
Gler *N Engl J Med* 2012

Prétomanide et Délamanide actifs contre la tuberculose dans des essais de phase 2

# Délamanide

	Delamanid plus OBR	Placebo plus OBR	Risk ratio (95% CI)	p value
<b>Primary endpoint</b>				
Days to MGIT sputum culture conversion by 6 months (MITT-MGIT)	51 (29-98)	57 (43-85)	1.17 (0.91-1.51)	0.22
<b>Secondary and exploratory endpoints</b>				
2-month sputum culture conversion (MITT-MGIT)	132/226 (58.4%)	54/101 (53.5%)	1.096 (0.889-1.352)	0.38
6-month sputum culture conversion (MITT-MGIT)	198/226 (87.6%)	87/101 (86.1%)	1.017 (0.927-1.115)	0.71
Sustained sputum culture conversion at month 18 (MITT-MGIT)	180/226 (79.6%)	83/101 (82.2%)	0.969 (0.866-1.084)	0.59
Sustained sputum culture conversion at month 30 (MITT-MGIT)	173/226 (76.5%)	78/101 (77.2%)	0.991 (0.872-1.172)	0.90
Treatment success at month 30 (MITT-MGIT)*	173/226 (76.5%)	78/101 (77.2%)	0.991 (0.872-1.127)	0.90
30-month all-cause mortality (ITT)	18/341 (5.3%)	8/170 (4.7%)	1.122 (0.498-2.527)	0.78
30-month tuberculosis-related mortality (ITT)	9/341 (2.6%)	3/170 (1.8%)	1.496 (0.410-5.453)	0.54
Investigator-assessed favourable end-of-treatment (OBR) outcome (MITT-MGIT)	182/224 (81.3%)	85/101 (84.2%)	0.965 (0.869-1.073)	0.53
Development of resistance to delamanid (ITT)	3/341 (0.9%)	0/170	..	..

Data are median number of days (IQR) or n/N (%), unless otherwise indicated. OBR=optimised background regimen. MITT=modified intention-to-treat population. MGIT=BACTEC MGIT 960 system. ITT=intention-to-treat population. \*A full list of treatment outcomes is given in the appendix.

**Table 2: Primary, secondary, and exploratory endpoints**

Phase 3, DLM vs placebo chez TB MDR  
 von Groote-Bidlingmaier *Lancet Respir Med* 2019

Pas de différence avec placebo dans cet essai randomisé...

Mais pas de différence entre DLM et BDQ dans une étude de cohorte coréenne (Hwang *CID* 2022)

# Vers un nouveau régime avec ces nouvelles molécules : NixTB



- Conradie, *NEJM* 2020
- Afrique du Sud
- Essai ouvert non comparatif
- TB XDR ou MDR en échec ou avec intolérance aux traitements
- **26 semaines** de traitement (39 si C+ à 16 semaines)
  - **Bédaquiline** 400 mg/j pendant 2 semaines puis 200 mgx3/semaine
  - **Prétomanide** 200 mg/j
  - **Linézolide** **1200 mg/j**
- 71 (65%) XDR
- 38 (35%) MDR

**Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.\***

Characteristic	Value (N= 109)
Median age (range) — yr	35 (17–60)
Male sex — no. (%)	57 (52)
Race — no. (%)†	
Black	83 (76)
Mixed race	25 (23)
White	1 (1)
Median BMI (range)‡	19.7 (12.4–41.1)
HIV-positive — no. (%)	56 (51)
Median time since HIV diagnosis (range) — yr	4.0 (0.2–14.3)
Median CD4 cell count (range) — cells/mm <sup>3</sup> §	343 (55–1023)
Cavities present on chest radiograph — no. (%)	
No	17 (16)
Unilateral	51 (47)
Bilateral	41 (38)
Karnofsky score — no. (%)¶	
100	9 (8)
90	50 (46)
80	29 (27)
70	19 (17)
60	2 (2)
<60	0
Median no. of tuberculosis drugs taken in month before enrollment (range)	7 (3–13)
Median time since original tuberculosis diagnosis (range) — mo	12 (<1–141)

Table 2. Primary Efficacy Analysis.*			
Outcome	XDR	MDR	Overall
<b>Intention-to-treat population†</b>			
No. of patients	71	38	109
<b>Favorable outcome</b>			
No. of patients	63	35	98
Percent of patients (95% CI)	89 (79–95)	92 (79–98)	90 (83–95)
Unfavorable outcome — no. (%)	8 (11)	3 (8)	11 (10)
Deaths — no.	6	1	7
Withdrawal during treatment — no.	1	0	1
Lost to follow-up after end of treatment — no.	0	1	1
Relapse — no.	1	1	2‡

- Mais...
  - 81% neuropathies périphériques
  - 48% myélosuppressions
  - Seuls 34% patients vont poursuivre les 26 semaines de traitement

Bédaquiline+Linézolide+Prétonamide  
 = 90% guérison TB XDR en 9 mois !  
 Mais toxique++ → Zenix

## Optimisation du régime : Zenix



- Conradie, *NEJM* 2022
  - Afrique du Sud, Géorgie, Moldavie, Russie
  - TB XDR ou pré-XDR randomisés
    - Bédaquiline 200 mg/j 8 semaines puis 100 mg/j 18 semaines
    - Prétomanide 200 mg/j 26 semaines
    - **Linézolide**
      - 1200 mg/j 26 ou 9 semaines
      - 600 mg/j 26 ou 9 semaines
  - Durée totale 26 semaines
- étendu à 39 semaines si TB active suspectée entre semaines 16 et 26

	LNZ 1200 26 semaines	LNZ 1200 9 semaines	LNZ 600 26 semaines	LNZ 600 9 semaines
Evolution favorable	41/44	40/45	41/45	37/44
	93%	89%	91%	84%
Délai médian de négativisation cultures (semaines)	4	4	6	6
≥1 épisode neuropathie optique	4 (9%)	0	0	0
≥1 épisode neuropathie périphérique	17 (38%)	11 (24%)	11 (24%)	6 (13%)
≥1 épisode myélosuppression	10 (22%)	7 (15%)	1 (2%)	3 (7%)
Au moins une réduction de posologie ou interruption linézolide	23 (51%)	14 (30%)	6 (13%)	6 (13%)

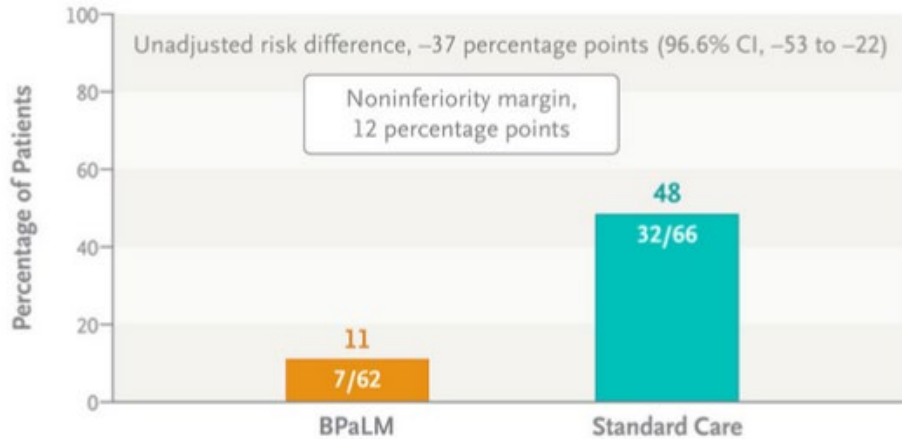
En faveur de linézolide 600mg 26 semaines

## RESEARCH SUMMARY

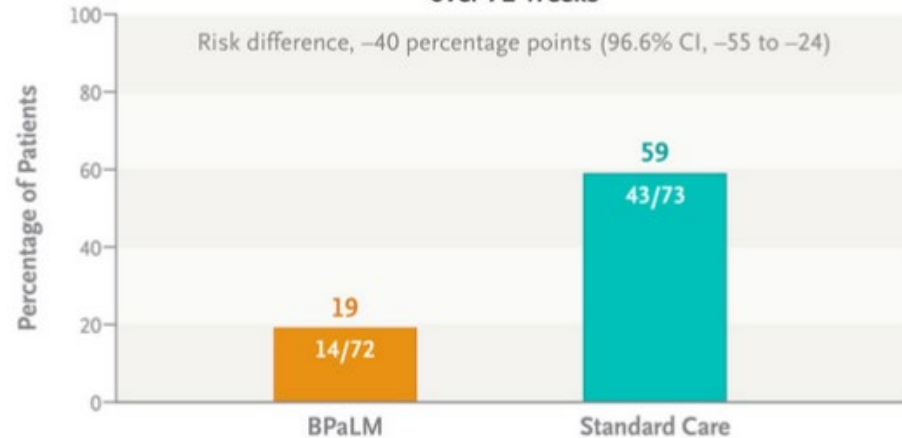
## A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis

Nyang'wa B-T et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2117166

## Unfavorable Outcome in Modified Intention-to-Treat Analysis



## ≥1 Serious Adverse Event or Adverse Event of Grade ≥3 over 72 Weeks



Essai randomisé phase 3 Practecal TB  
 Biélorussie, Ouzbekistan, Afrique du Sud  
 Standard OMS (9-20 mois) vs BPaL, BPaLM, BPaLC **24 sem**  
 Critère principal : évolution défavorable à 72 semaines (= décès, échec, arrêt TRT, perdu de vue, rechute)  
 Environ ¼ VIH+, ¼ FQ-R et 60% cavitaires

ITT modifiée, évolution favorable :  
 Standard 52% (34/66)  
 BPaLM 89% (55/62)  
 BPaL 77% (46/60)  
 BPaLC 81% (52/64)

# Les nouveaux régimes BPaL(M) et dérivés

Etude	Randomisé	FQ-R	Régime	Durée (mois)	Issue TRT ITT modifiée
Practecal TB	O	28%	BPaLM	6	89% (55/62)
		34%	BPaL		77% (46/60)
		26%	BPaLC		81% (52/64)
MDR-END	O	0%	DLLevZ	9	75% (54/72)
NEXT	O	0%	BLZ	6-9	51% (25/49)
BEAT	N	96%	BDLC	6-9	91% (139/153)
Zenix	O	56%	BPaL 1200 26 sem	6	93% (41/44)
		54%	BPaL 1200 9 sem		89% (40/45)
		60%	BPaL 600 26 sem		91% (41/45)
		71%	BPaL 600 9 sem		84% (37/44)
Nix TB	N	71% XDR	BPaL	6-9	92% (98/107)

B : bédaquiline  
 C : clofazimine  
 L : linézolide  
 Le : lévofloxacine  
 M : moxifloxacine  
 Pa : prétomanide  
 D: délamanide  
 Z : pyrazinamide

Bédaquiline+Linézolide+Prétonamide/Délamanide+Moxifloxacine  
 6-9 mois pour TB MDR/XDR

# Et déjà la résistance arrive ... à la bédaquiline



TABLE 1 Characteristics of the four bedaquiline-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains

	Previous treatments	<i>M. tuberculosis</i> strain				
		Lineage	BDQ MIC mg·L <sup>-1</sup>	<i>atpE</i>	<i>rv0678</i>	MIRU-VNTR
H37Rv			0.03	WT	WT	
Patient 1	None	Delhi/CAS	0.5	WT	del gg 18-19	242 235 442 244 425 173 344 742
Patient 2	INH, RFB, EMB, PZA, CAP, MXF, LNZ and TER	S	0.5	WT	WT <sup>#</sup>	233 353 212 434 215 133 336 A22
Patient 3	BDQ combined with PZA, ETH, CAP, CYC, PAS and AMC, but only PAS susceptible on DST	Beijing	0.25	WT	ins g140	244 233 352 644 425 153 353 823
Patient 4	INH, RIF, EMB, PZA, SM then KAN, MXF, ETH, CYC and PAS BDQ combined with EMB, PZA, AMK, ETH, LNZ, PAS, CFZ, PAS and IMP/AMC, but only PAS and AMK susceptible on DST	Beijing	0.015	WT	WT	244 233 352 644 425 173 353 623
			0.25	WT	M139T <sup>¶</sup>	244 233 352 644 425 173 353 623

Veziris, *ERJ* 2017

2% de souches-R parmi MDR en France en 2014-2015 :  
 1/2 = échecs de traitements mal conduits = résistance secondaire  
 1/2 = résistance primaire

# Conclusion : Régimes OMS 2023



- BPaLM 6 mois
  - chez patients sans exposition préalable (>1mois) à bédaquiline, prétomanide et linézolide
- BPaL
  - en cas de résistance aux fluoroquinolones (pre-XDR-TB)
- A venir
  - Évaluation EBA tédizolide en France
- Prétomanide moins facile d'accès que délamanide
  - Proposition de faire BDLM plutôt que BPaLM
- Attention aux résistances aux nouvelles molécules