Tuberculose : cas clinique résistance

Pr Nicolas Veziris

CNR des Mycobactéries, Département de Bactériologie,

Hôpital Saint-Antoine, APHP, CiMi, INSERM, Sorbonne Université

Une demande d'avis du 25/01/23

- Patient de 66 ans, avec fibrose très sévère, greffé il y a tout juste 2 mois en mono-Gauche.
- Sa maladie sous jacente était étiquettée de TRES longue date comme sarcoïdose, avec une probable maladie BBS du foie. Il a ensuite développé une fibrose de type UIP surajoutée qui ne semblait pas en lien avec sa BBS pour les PIDologue. Le Quantiféron était positif dans le bilan pre-TxP, et il a été mis sous rimifon environ 15 jous avant sa TxP réalisée très rapidement.
- Le post-op a été marquée par des suites initiale simples , puis avec une dégradation et une image cavitaire sur le greffon, avec l'hypothèse la plus probable d'un infarctus.
- A 2 mois poist TxP, les prélèvements de la fibro b de contrôle le 23/01/23 montre des BAAR et une PCR montre une résistance pour la rifampicine (m.tuberculosis).
- En théorie, on partirait chez un greffé pour INH + Rifabutine + ETH, mais compte tenu que la TB apparait sous INH seul (à 2 mois 1/2), et également qu'il y a une R à la rifampicine, à ton avis, quel régime pourrions nous lui proposer?

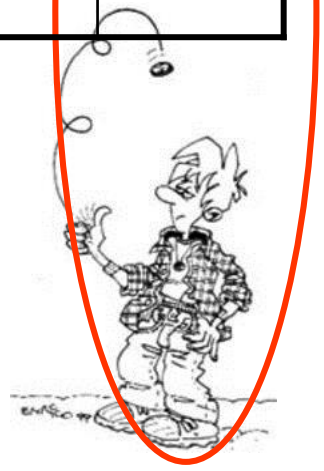
Que répondre?

Un test avec mutation *rpoB* est-il toujours prédictif de résistance à la rifampicine?

Si sensibilité = 100% pour détection de résistance à la rifampicine et specificité de 98%, alors quelle est la VPP d'un test détectant une mutation?

		France	
		Avec ATCD	Sans ATCD
Prévalence de la résistance	30%	9%	2%
N souches R pour 1000 patients	300	90	20
N faux positifs pour 1000 tests (Sp=98%)	20	20	20
VPP	94%	82%	50%

Bon test de dépistage de la multirésistance
(90% des RIF-R sont MDR)
VPP dépend de prévalence résistance
En cas de faible probabilité, contrôler le test



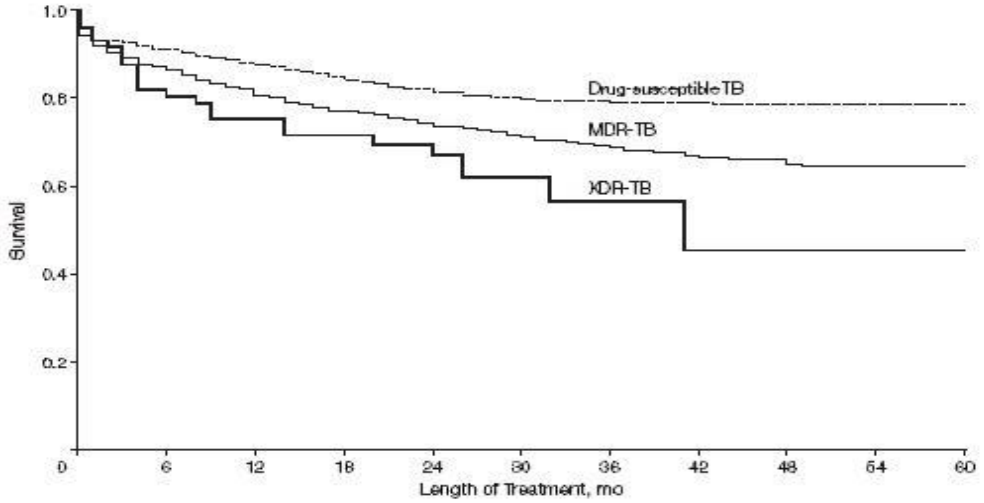
30/01/23

- Nous avons un 2e prélèvement positif au direct (BK crachat) avec PCR retrouvant également une résistance à la rifampicine

Que faire?

La résistance aux antituberculeux a-t-elle un impact sur le pronostic?

Résistance *in vitro* : conséquences thérapeutiques



TB sensible

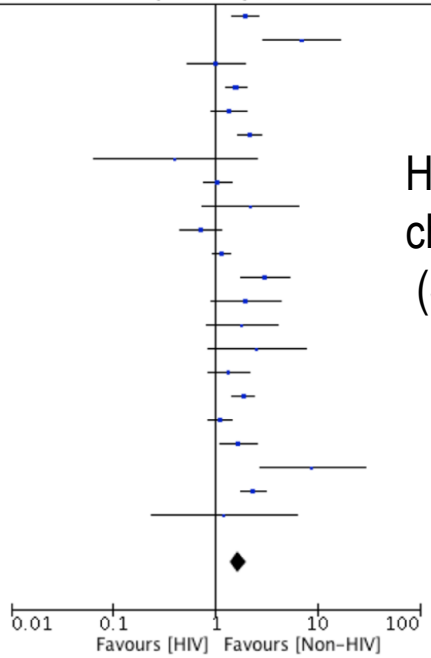
TB MDR = R rifampicine et isoniazide

TB XDR = MDR + R aminosides et fluoroquinolones

Shah et al., JAMA, 2008

Study or Subgroup	HIV Events	HIV Total	Non-HIV Events	Non-HIV Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Park et al. 1996	68	90	32	83	6.4%	1.96 [1.46, 2.63]	1996
Shah et al. 2008	21	31	5	52	2.8%	7.05 [2.96, 16.78]	2008
O'Donnell et al. 2009	18	43	7	17	3.8%	1.02 [0.52, 1.98]	2009
Brust et al. 2010	90	362	133	847	6.8%	1.58 [1.25, 2.01]	2010
Dheda et al. 2010	34	82	28	92	5.6%	1.36 [0.91, 2.04]	2010
Farley et al. 2011	101	287	76	470	6.7%	2.18 [1.68, 2.82]	2011
Bendayan et al. 2011	1	8	39	127	0.9%	0.41 [0.06, 2.59]	2011
Kvasnovsky et al. 2011	55	128	40	98	6.3%	1.05 [0.77, 1.44]	2011
Seddon et al. 2012	7	43	5	68	2.1%	2.21 [0.75, 6.53]	2012
Satti et al. 2012	29	94	17	40	5.1%	0.73 [0.45, 1.16]	2012
Gandhi et al. 2012	149	200	40	62	7.1%	1.15 [0.94, 1.41]	2012
Kurbatova et al. 2012	9	27	191	1741	4.6%	3.04 [1.75, 5.27]	2012
Oladimeji et al. 2014	7	28	17	134	3.2%	1.97 [0.90, 4.30]	2014
Chung-Delgado et al. 2014	4	10	42	191	3.1%	1.82 [0.81, 4.07]	2014
Charles et al. 2014	5	27	6	83	2.0%	2.56 [0.85, 7.73]	2014
Marais et al. 2014	45	203	20	121	5.1%	1.34 [0.83, 2.16]	2014
Khaliaukin et al. 2014	39	67	115	372	6.7%	1.88 [1.46, 2.43]	2014
Loveday et al. 2015	180	1104	66	445	6.7%	1.10 [0.85, 1.43]	2015
Meressa et al. 2015	27	133	58	479	5.5%	1.68 [1.11, 2.54]	2015
van Altena et al. 2015	5	14	4	99	1.8%	8.84 [2.69, 29.05]	2015
Van Der Walt et al. 2016	153	393	46	278	6.5%	2.35 [1.76, 3.15]	2016
Akshata et al. 2016	1	3	18	66	1.1%	1.22 [0.24, 6.35]	2016
Total (95% CI)		**3377**		**5965**	**100.0%**	**1.66 [1.38, 1.99]**	
Total events	1048		1005				

Heterogeneity: Tau² = 0.11; Chi² = 82.21, df = 21 (P < 0.00001); I² = 74%
Test for overall effect: Z = 5.41 (P < 0.00001)

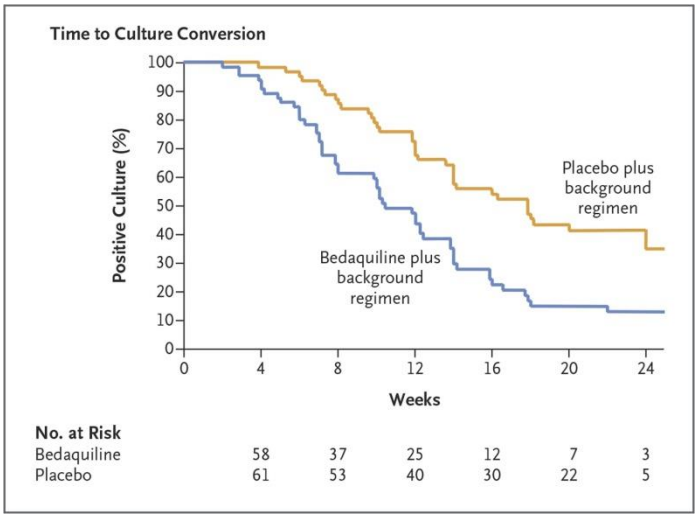


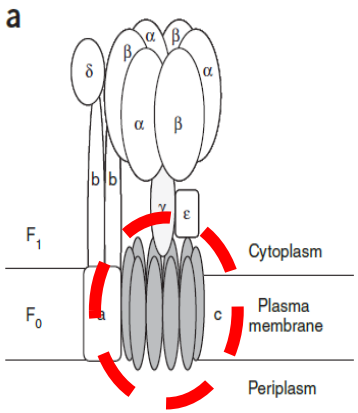
HIV+ = plus de mortalité chez TB MDR
(Samuels, Sci Rep 2018)

Quel traitement proposer?

Bédaquiline

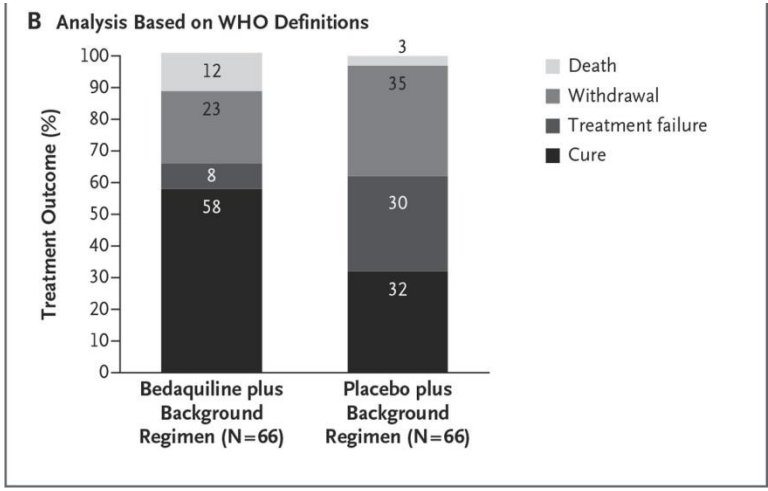
Diacon AH N Engl J Med 2014





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

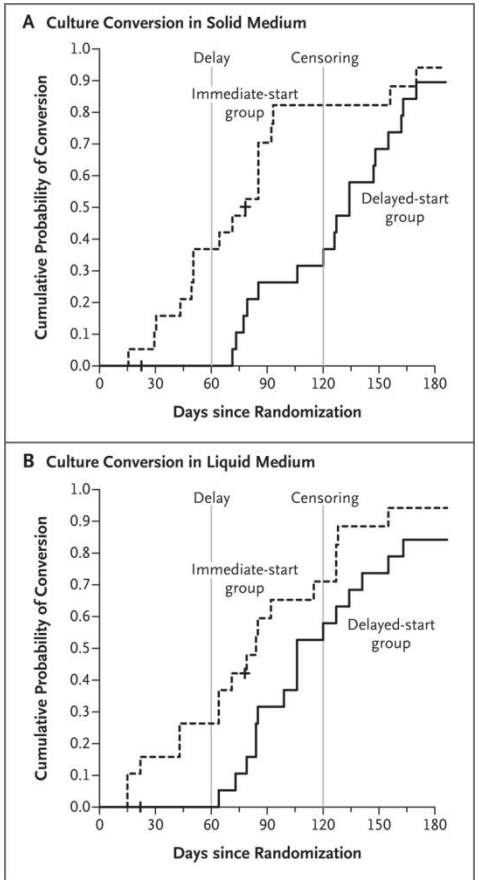
Devenir à 2 ans



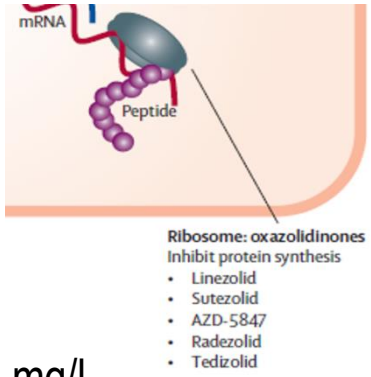
La Bédaquiline augmente la négativation des cultures à 2 ans quand elle est ajoutée à un traitement de TB MDR

Linézolide

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



Oxazolidinone



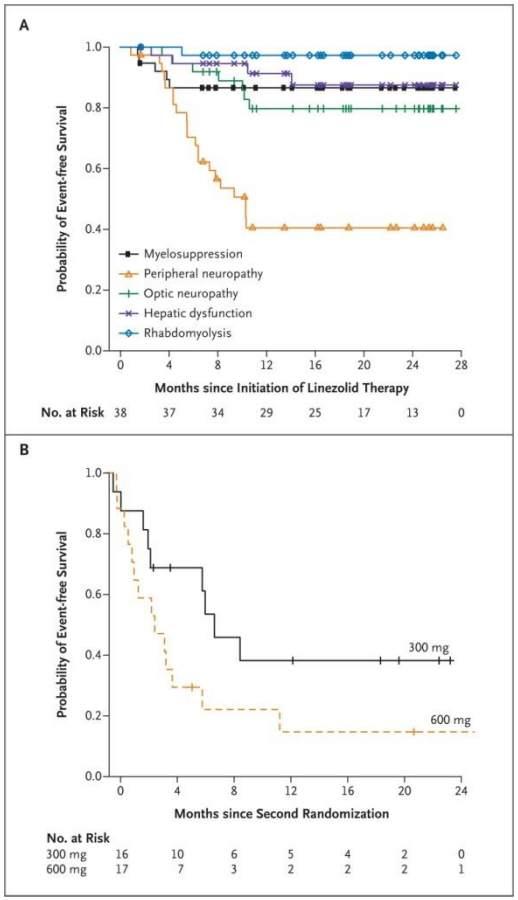
CMI 0,5 mg/l
Pic sérique = 10 à 20 mg/L

Lee, 2012

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

Lee M N Engl J Med 2012

Probabilité de survie sans toxicité



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

Nitro-imidazolés

- Inhibition synthèse acides mycoliques
- Empoisonnement au NO
- Concentration minimale inhibitrice (CMI) :
  - Prétomanide = 0,12 mg/l
    - pic à 1,2 mg/l après prise de 250 mg
  - Délamanide = 0,01 mg/l
    - pic à 0,2 mg/l après prise de 100 à 400mg

Etudes prospectives trt MDR

Etude	Randomisé?	FQ-R %	Régime	Durée (mois)	Issue TRT ITT modifiée	Date issue TRT
Practecal TB	O	28%	BPaLM	6	89% (55/62)	72 semaines après début TRT
		34%	BPaL		77% (46/60)	
		26%	BPaLC		81% (52/64)	
MDR-END	O	0%	DLLevZ	9	75% (54/72)	24 mois après début TRT
NEXT	O	0%	BLZ	6-9	51% (25/49)	24 mois après début TRT
BEAT	N	96%	BDLC	6-9	91% (139/153)	fin de traitement
Zenix	O	56%	BPaL 1200 26 sem	6	93% (41/44)	26 semaines après fin TRT
		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)	26 semaines après fin TRT

OMS : régimes thérapeutiques proposés en 2022

- 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
  - Evaluation BPaLM en France
- Prétomanide moins facile d'accès que délamanide
  - Proposition de faire BDLM plutôt que BPaLM
- Attention aux résistances aux nouvelles molécules

Quels autres tests diagnostiques proposer?

Gènes étudiés

<table>
<tr><th></th><th></th><th>Gène étudié</th><th>Code pour</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Rifampicine</td><td>MTBDRplus</td><td rowspan="2">rpoB</td><td rowspan="2">ARN polymerase</td></tr>
<tr><td>Xpert MTB/RIF</td></tr>
<tr><td>Isoniazide</td><td>MTBDRplus</td><td>katG 315
Région
régulatrice inhA</td><td>Catalase
Synthèse
acides mycoliques</td></tr>
<tr><td>Fluoroquinolones</td><td rowspan="5">MTBDRsl</td><td>gyrA</td><td>ADN gyrase</td></tr>
<tr><td>Amikacine</td><td rowspan="3">rrs</td><td rowspan="3">ARN</td></tr>
<tr><td>Kanamycine</td></tr>
<tr><td>Capréomycine</td></tr>
<tr><td>Ethambutol</td><td>embB 306</td><td>Synthèse
arabinogalactane</td></tr>
</table>

Performances : méta-analyses

		sensibilité	spécificité
Rifampicine	MTBDR*plus*	98%	99%
	Xpert MTB/RIF	94%	98%
Isoniazide	MTBDR*plus*	84%	99%
Fluoroquinolones	MTBDR*sl*	87%	97%
Amikacine		83%	99%
Kanamycine		44%	99%
Capréomycine		82%	97%
Ethambutol		68%	80%

Steingart 2013
Feng 2013
Ling 2008

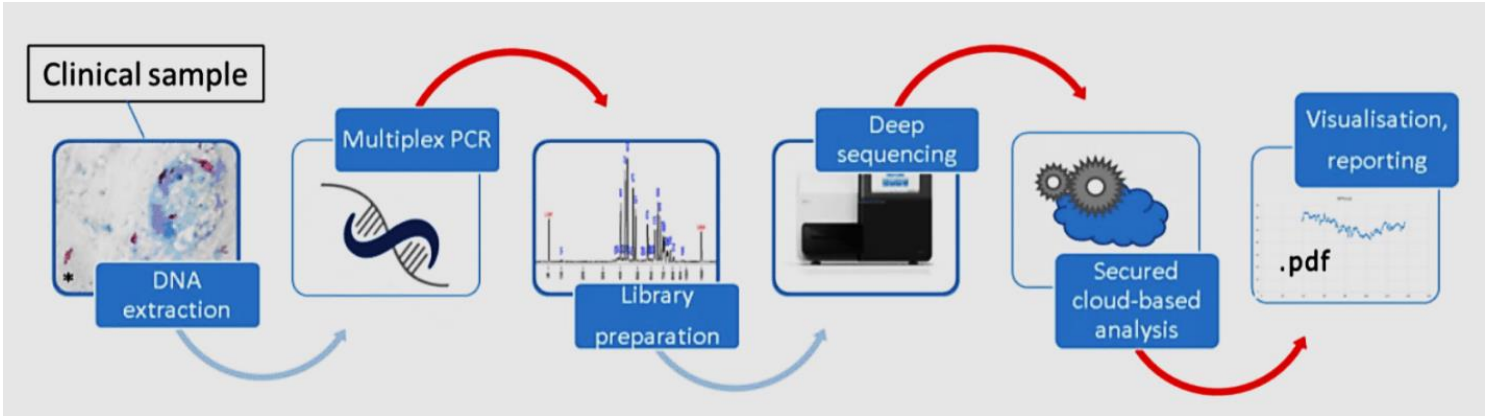
Performances

- excellentes pour rifampicine⇒recommandé pour toute nouveau cas de TB

pour dépistage de la multirésistance (90% des RIF-R sont MDR) : Recommandation HCSP 2015

- bonnes pour isoniazide, fluoroquinolones, amikacine, capréomycine
- médiocres pour kanamycine et éthambutol

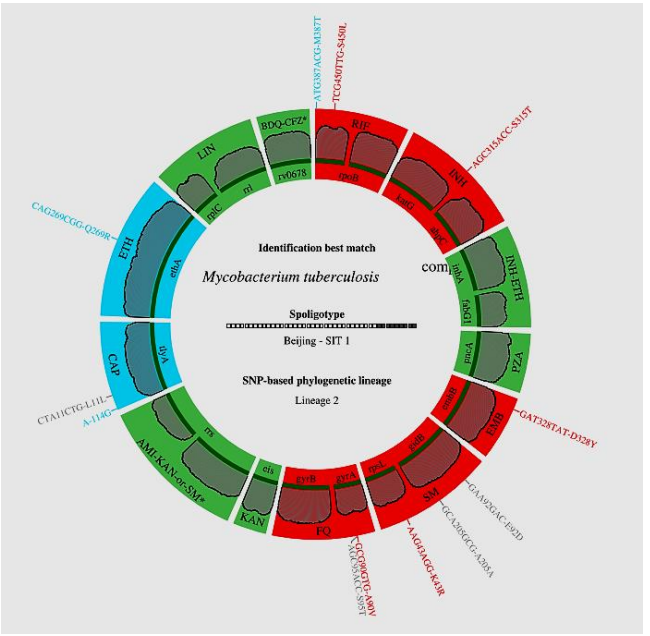
DEEPLEX MycTB



GeneLeadVIII

- NGS
  - Identification
  - Génotypage
  - Résistance 13 antituberculeux

pncA	Pyrazinamide	Kanamycin	*eis*
embB	Ethambutol	Amikacin	*rrs*
rpoB	Rifampicin	Capreomycin	*tlyA*
ahpC, fabG1, katG, inhA	Isionazid	Fluoroquinolones	*gyrA, gyrB*
		Streptomycin	*gidB, rpsL*
hsp65	Species ID	Ethionamide	*ethA, inhA, fabG1*
CRISPR/DR	Spoligotyping	*Bedaquiline, Clofazimine*	*rv0678*
phyloSNPs	Genotyping	*Linezolid*	*rrl, rplC*



Deeplex

- Jouet, ERJ 2021
- 429 souches, comparaison avec antibiogramme phénotypique

	Phenotypically resistant					Phenotypically susceptible					All	
	Deeplex Myc-TB n				Total n	Deeplex Myc-TB n				Total n	Sensitivity %	Specificity %
	R	R_h	S	U		R	R_h	S	U			
Rifampicin	159	0	1	2	162	3	0	253	6	262	98.1 (94.7–99.4)	98.9 (96.7–98.2)
Isoniazid[#]	176	0	3	8	187	3	0	200	34	237	94.1 (89.8–96.7)	98.7 (96.3–99.6)
Pyrazinamide[¶]	39	3	7	4	53	0	0	146	5	151	79.2 (66.5–88.0)	100 (97.5–100)
Ethambutol	95	0	8	5	108	26	2	285	3	316	88.0 (80.5–92.8)	91.1 (87.5–93.8)
Streptomycin	49	0	5	36	90	1	0	91	33	125	54.4 (44.2–64.3)	99.2 (95.6–99.9)
Fluoroquinolones[+]	17	1	1	2	21	0	0	183	13	196	85.7 (65.4–95.0)	100 (98.1–100)
Amikacin	9	0	0	0	9	0	0	184	14	198	100 (70.1–100)	100 (98.1–100)
Kanamycin	2	1	1	0	4	0	0	3	0	3	75.0 (30.1–95.4)	100 (43.9–100)
Capreomycin	2	1	1	0	4	0	0	5	0	5	75.0 (30.1–95.4)	100 (56.6–100)
Ethionamide	18	1	1	6	26	6	0	172	12	190	73.1 (53.9–86.3)	96.8 (93.3–98.5)
Linezolid	0	0	0	0	0	0	0	20	2	22	NA	100 (85.1–100)
Total	566	7	28	63	664	39	2	1542	122	1705	86.3 (83.5–88.7)	97.6 (96.7–98.2)

Sensibilité / Spécificité pas encore à 100%

08/02/23

- la culture de l'aspiration bronchique du 23/01 s'est positivée en culture avec du BK.
- On a fait une technique PCR +hybridation (MTBDR) pour recherche de mutations de résistance à rifampicine et isoniazide sur la culture:
- gène rpoB (rifampicine): présence d'une mutation de résistance
- gène katG (isonazide): présence d'une mutation de résistance (la mutation detectée S315T est généralement responsable résistance haut niveau)
- gène inhA (isoniazide): présence d'une mutation de résistance

09/02/23

- Je viens de recevoir un appel du labo de Bichat
- en plus de la R à la rifam et à l'isonaside, il y a une mutation dans gyrA (donc probable R aux FQ?) et dans eis (R à la kanamycine?)
- le patient est sous moxiflo + line + bedaquiline + delanamide
- Que nous conseillez-vous comme modification ? est-ce qu'on remplace la moxiflo par un aminoside ? ou du pyrazinamide ?

Modification traitement

- Vérification mutant de résistance aux quinolones = haut niveau
- Arrêt moxifloxacine
- Introduction clofazimine

Quels points n’ont pas été abordés concernant la prise en charge de ce cas MDR?

Quels points n'ont pas été abordés concernant la prise en charge de ce cas MDR?

- Avis CNR
- Contagiosité = transfert SMIT Bichat
- Dépistage cas secondaires (service greffés++)