



# Tuberculose à bacilles multirésistants : traitements courts

Pr Nicolas Veziris

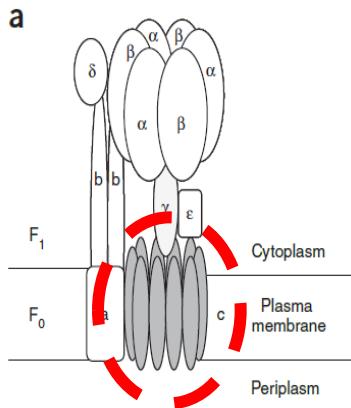
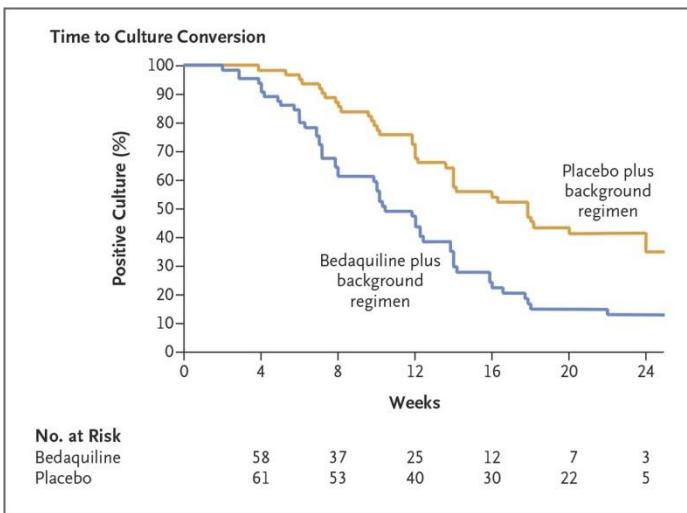
CNR des Mycobactéries, Département de Bactériologie,  
Hôpital Saint-Antoine, APHP  
CiMi, INSERM, Sorbonne Université

## Liens d'intérêt

- Janssen
- Bioversys
- Consortium Respiri-TB, Respiri-NTM
- Essai DATURA, essai TEDITUB
- CSS13 ANRS

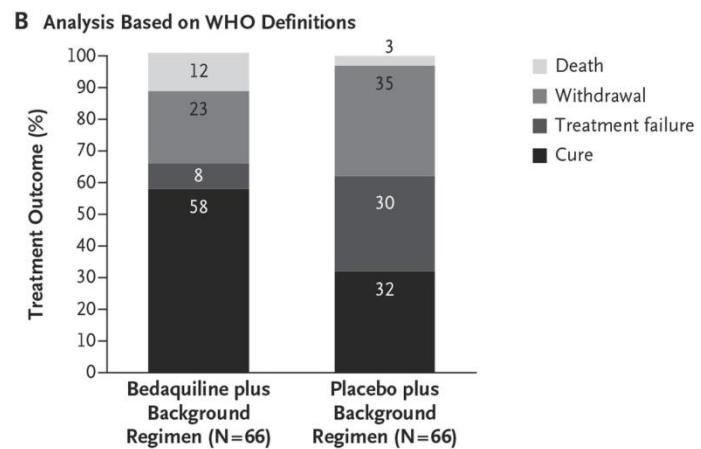
# Bédaquiline

Diagon AH N Engl J Med 2014



Inhibiteur ATP synthase  
 $CMI = 0,01 \text{ mg/L}$   
 Pic sérique = 2 à 3 mg/L

Devenir à 2 ans

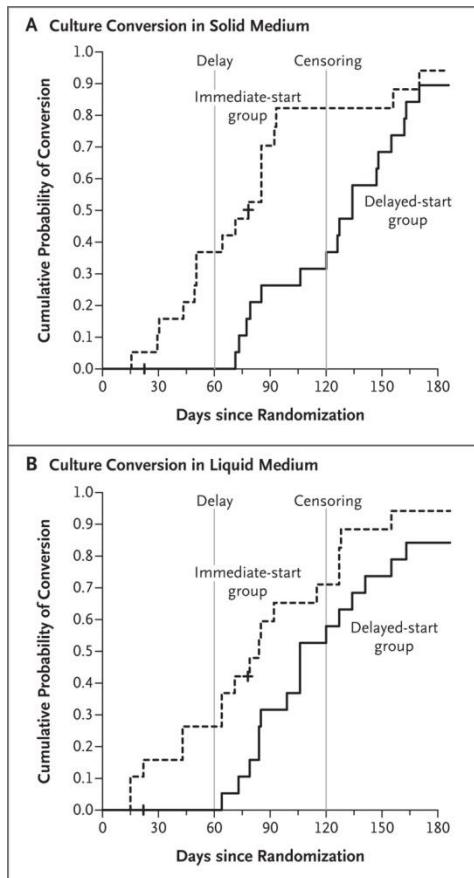


La Bédaquiline augmente la négativation des cultures à 2 ans quand elle est ajoutée à un traitement de TB MDR

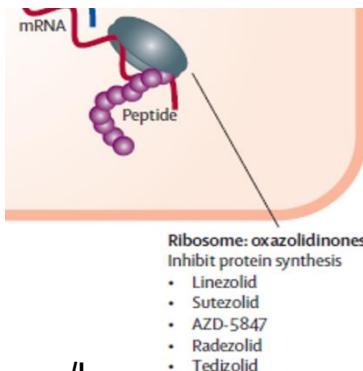
# Linézolide

Lee M N Engl J Med 2012

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



Oxazolidinone

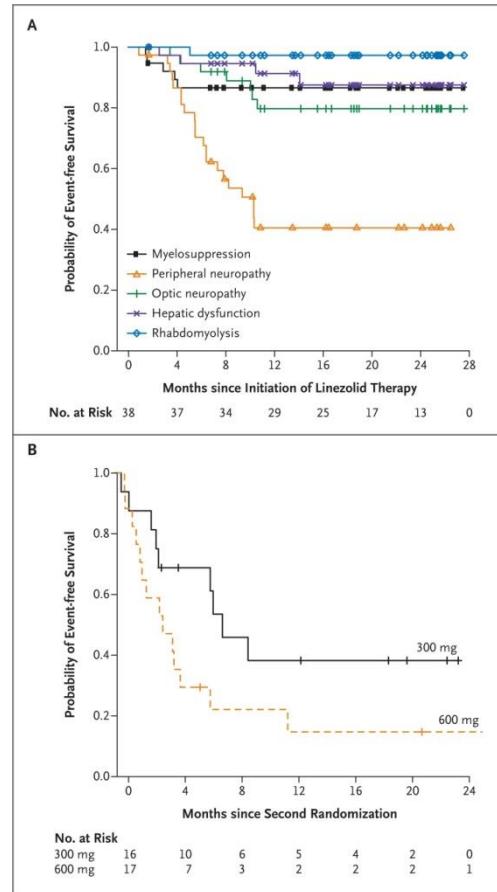


CMI 0,5 mg/l  
Pic sérique = 10 à 20 mg/L

Lee, 2012

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

Probabilité de survie sans toxicité

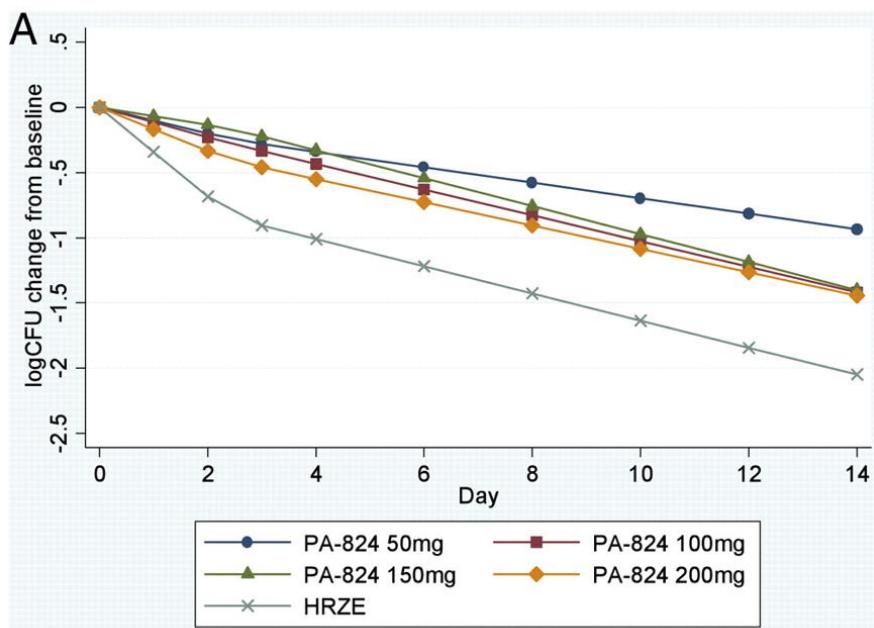


Linézolide augmente la négativation des cultures à 2 mois si il est ajouté à un traitement de fond de TB XDR  
Alerte sur la toxicité

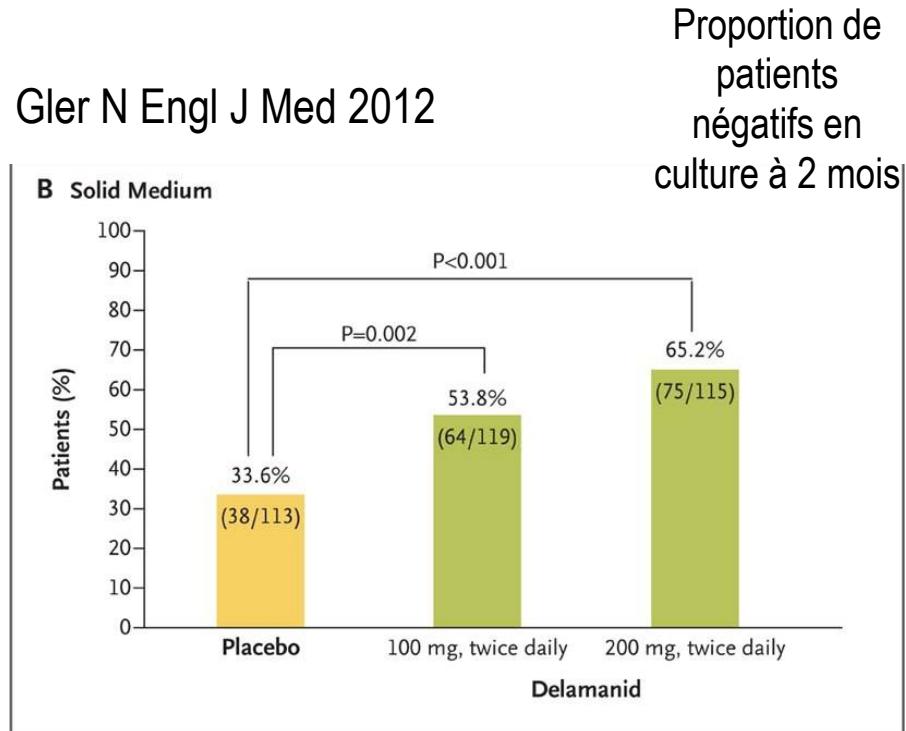
# Délamanide, Prétomanide

Inhibition synthèse acides mycoliques / Empoisonnement NO

Diacon AAC 2012



Gler N Engl J Med 2012



Proportion de patients négatifs en culture à 2 mois

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

# Délamanide

von Groote-Bidlingmaier, Lancet Respir Med 2019

	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

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)

# Nix-TB

- Conradie, NEM 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)

# Nix-TB : résultats

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 ont complété les 26 semaines de traitement

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

# Etudes prospectives trt MDR

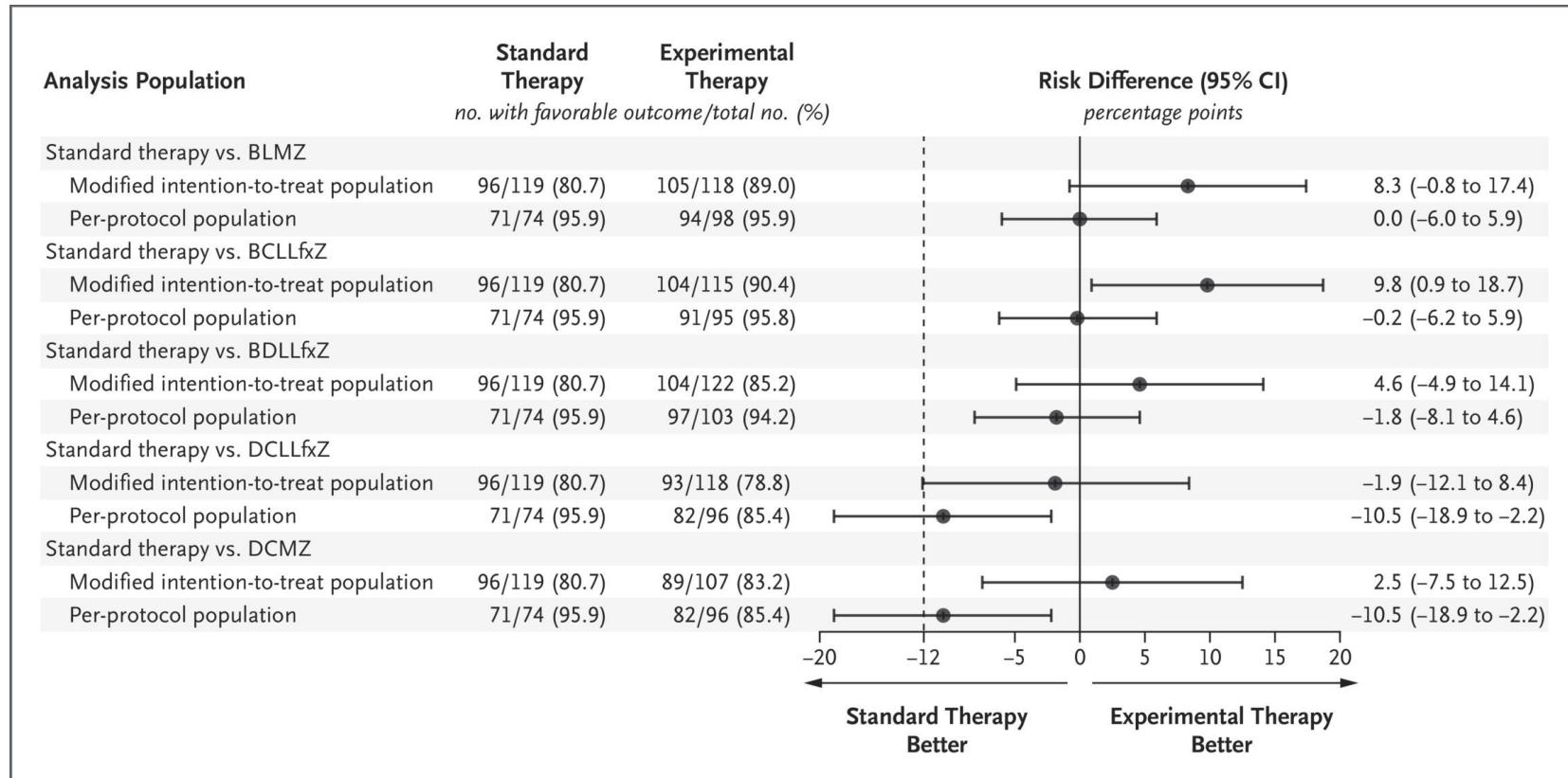
Etude	Randomisé?	FQ-R %	Régime	Durée (mois)	Issue TRT ITT modifiée
Practecal TB	O	28%	BPaLM	6	89% (55/62)
		34%	BPaL		77% (46/60)
		26%	BPaLC		81% (52/64)
MDR-END	O	0%	DLLevZ	9	75% (54/72)
NEXT	O	0%	BLZ	6-9	51% (25/49)
BEAT	N	96%	BDLC	6-9	91% (139/153)
Zenix	O	56%	BPaL 1200 26 sem	6	93% (41/44)
		54%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

# End-TB

- Guglielmetti, NEJM 2025
- Comparaison de régimes de 9 mois à l'ancien standard MDR-OMS
- bédaquiline (B), délamanide (D), linézolide (L), lévofloxacine (Lfx), moxifloxacine (M), clofazimine (C), pyrazinamide (Z)



→ lévofloxacine semble OK  
 → Régimes avec délamanide seul moins bons

## A Meta-Analysis of Levofloxacin for Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis

- Prophylaxie MDR par lévofloxacine 6 mois
- Randomisation 50/50
- VQUIN trial (n=2041) adultes
  - 10-20 mg/kg, max 750 mg/j
- TB-CHAMP (n=922) enfants
  - 15-20 mg/kg
- Incidence TB à 54 semaines
  - Lévo : 8
  - Placebo : 21
- Différence incidence 0,41 (95% CI 0,18 – 0,92; P=0,03)
- Pas plus d'EI grade 3
- Plus d'EI Musculo-squelettiques : RR 6,36, 95% CI 4,30 – 9,42 mais pas chez enfants <10 ans
- Pas d'acquisition de résistance FQ

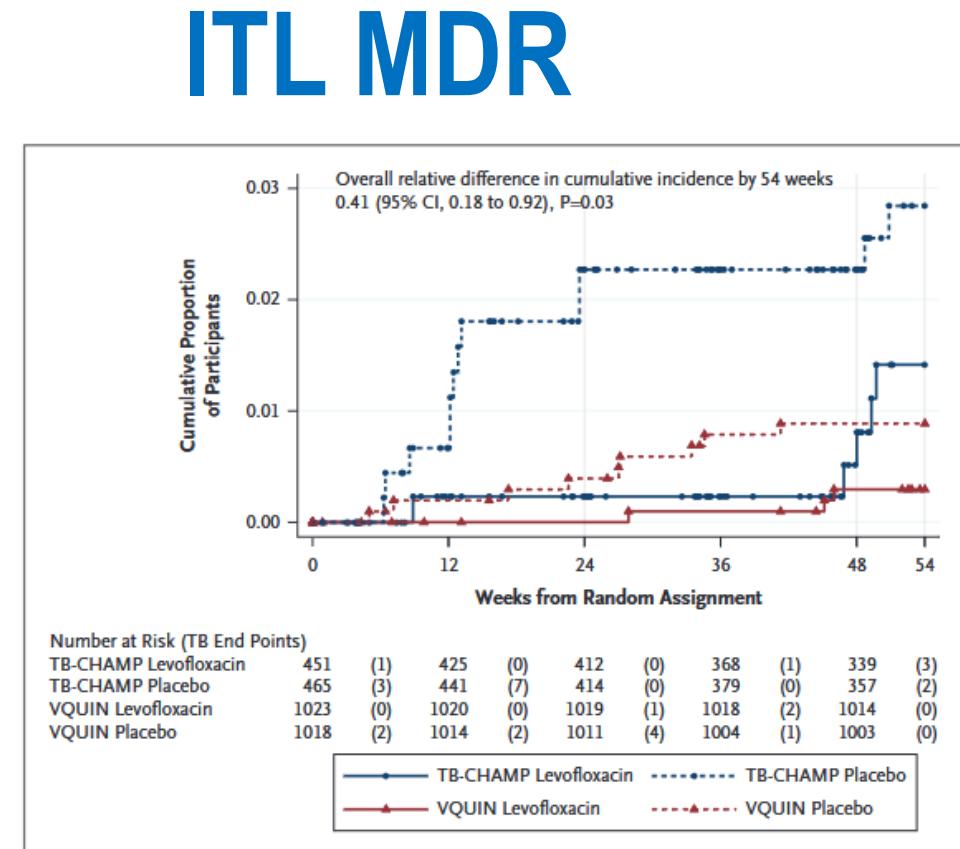


Figure 1. Cumulative Incidence of TB by 54 Weeks, by Treatment Group and Trial.

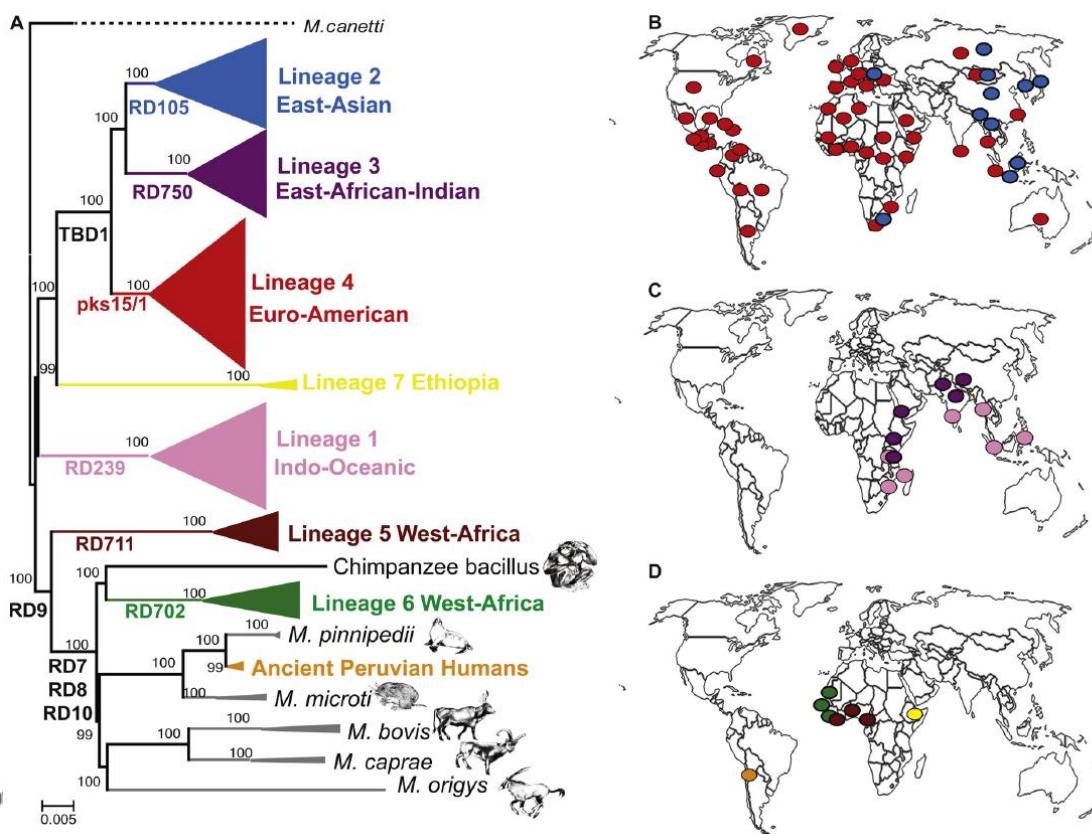
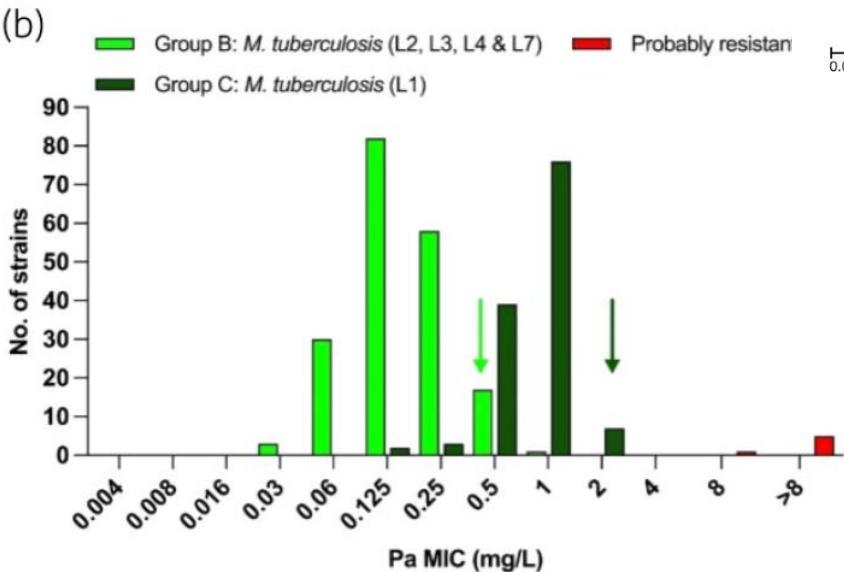
Réduction incidence TB de 60%  
Risques musculo-squelettiques adultes  
N traités pour prévenir une TB :  
adultes  $\approx$  200, enfants  $\approx$  50

# Recommandations OMS 2024

- Régimes 6 mois
  - BPaLM
  - BPaL si R-FQ
  - BDLLfx/C (en particulier enfants, femmes enceintes car manques de données pour Pa)
- Régimes 9 mois (End-TB)
  - BLMZ>BLLfxCZ>BDLLfxZ

# Prétomanide : une situation hétérogène

- Bateson, JAC 2022
- CMI prétomanide en MGIT, de 356 souches des différentes lignées circulantes



Lignée 1 moins sensible  
que lignées 2 et 4

# Bédaquiline : déjà de la résistance

Veziris, ERJ 2017

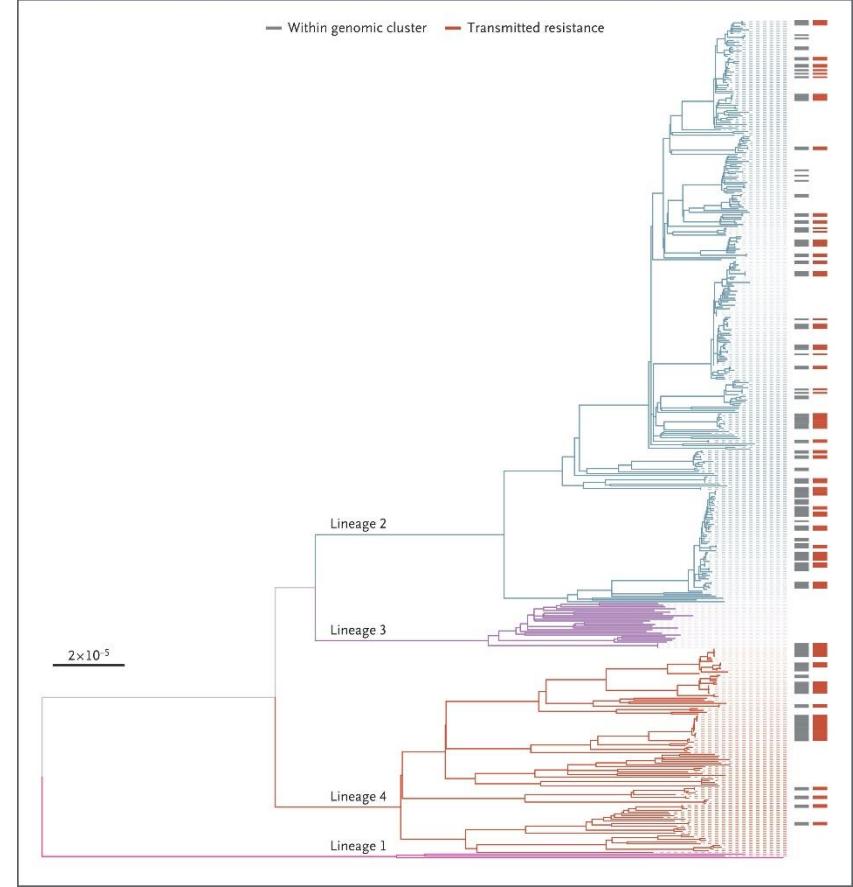
TABLE 1 Characteristics of the four bedaquiline-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains

	Previous treatments	Lineage	<i>M. tuberculosis</i> strain			
			BDQ MIC mg·L <sup>-1</sup>	atpE	rv0678	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 0.25	WT WT	WT M139T <sup>11</sup>	244 233 352 644 425 173 353 623 244 233 352 644 425 173 353 623

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

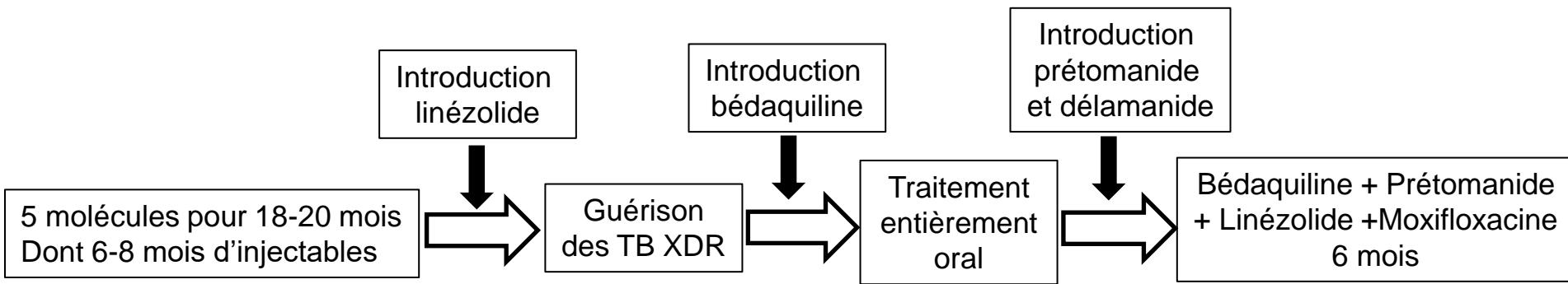
# Transmission des XDR

- Goig, NEJM 2025
  - Géorgie, 6926 génomes sur 13 ans
    - 16/58 XDR (28%) clusterisés
  - 81,576 génomes de provenance internationale diverse
    - 117/420 XDR (28%) clustérisés
    - 10 pays, 41 clusters
    - 9 souches R à tout BPaLM !



- 1/4 des XDR retrouvés au sein de chaînes de transmission
  - Atteste du potentiel de transmission dans la communauté

# Nouveautés thérapeutiques tuberculose à bacilles résistants



# Conclusion

- Beaucoup de nouvelles molécules avec d'autres à venir
- Nouvelles combinaisons semblent aussi efficaces que le traitement des TB à bacilles sensibles pour la TB pulmonaire
- Données sur l'extra-pulmonaire à générer