



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 Respi-TB, Respi-NTM
- Essai DATURA, essai TEDITUB

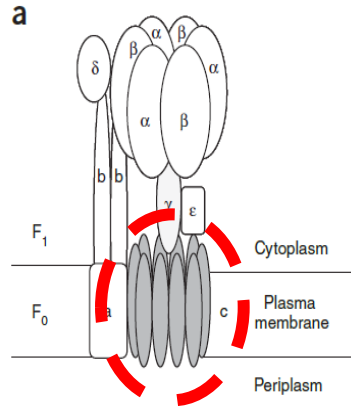
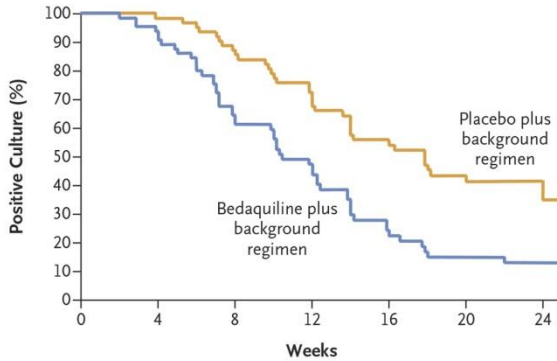
- CSS13 ANRS

Bédaquiline

Diacon AH N Engl J Med 2014

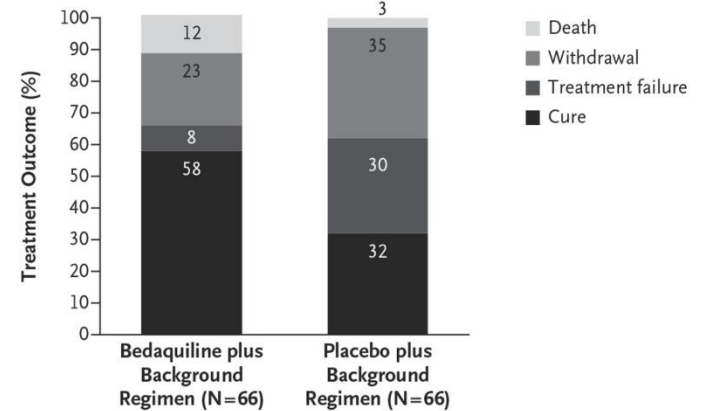
Devenir à 2 ans

Time to Culture Conversion



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

B Analysis Based on WHO Definitions

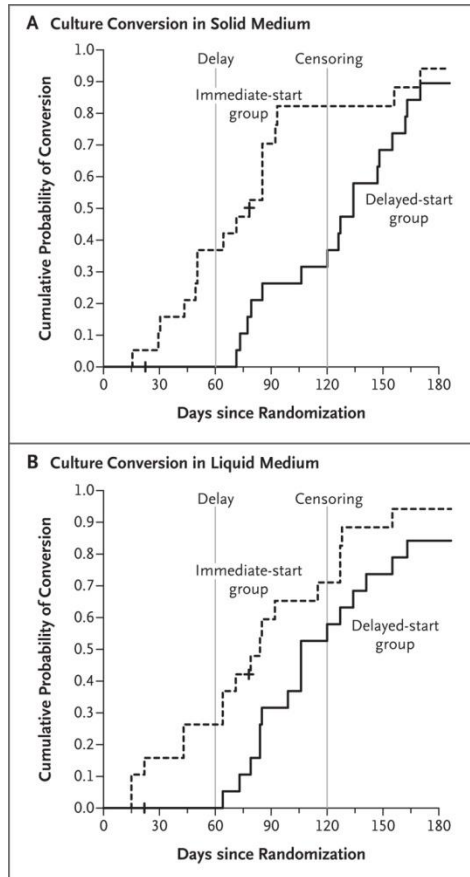


La Bédaquiline augmente la négativation des cultures à 2 ans quand elle est ajoutée à un traitement de TB MDR

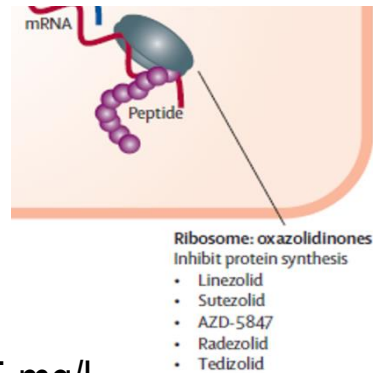
Linézolide

Lee M N Engl J Med 2012

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



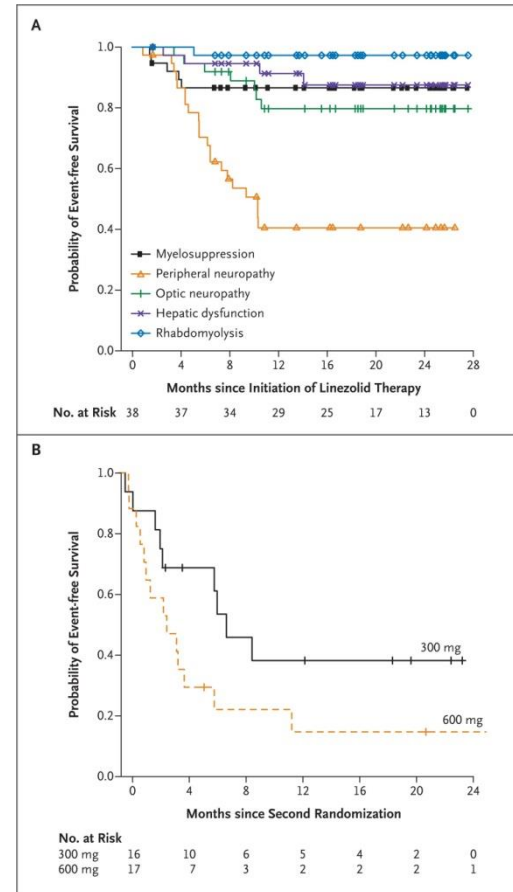
Oxazolidinone



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

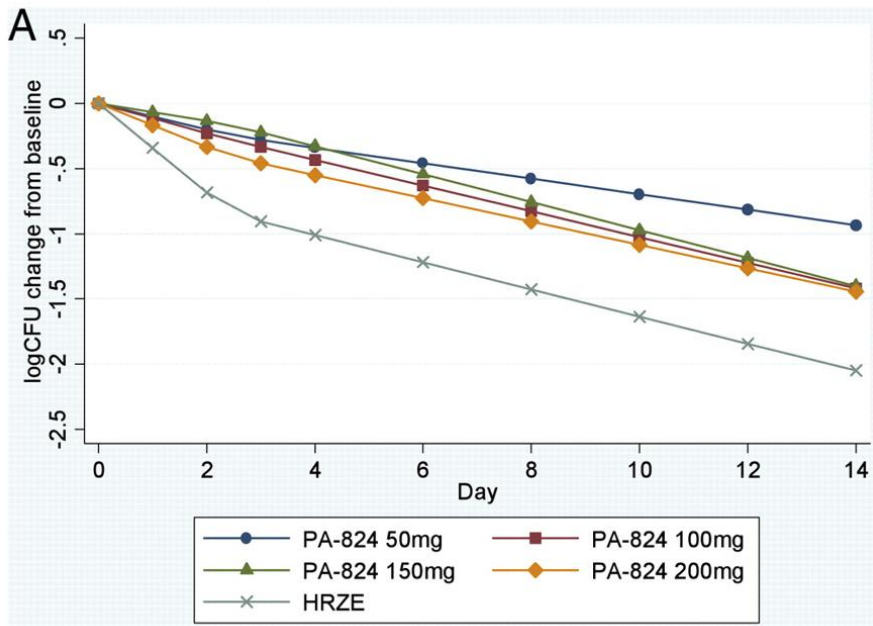


Linézolide augmente la négativation des cultures à 2 mois si il est ajouté à un traitement de fond de TB XDR
Alerte sur la toxicité

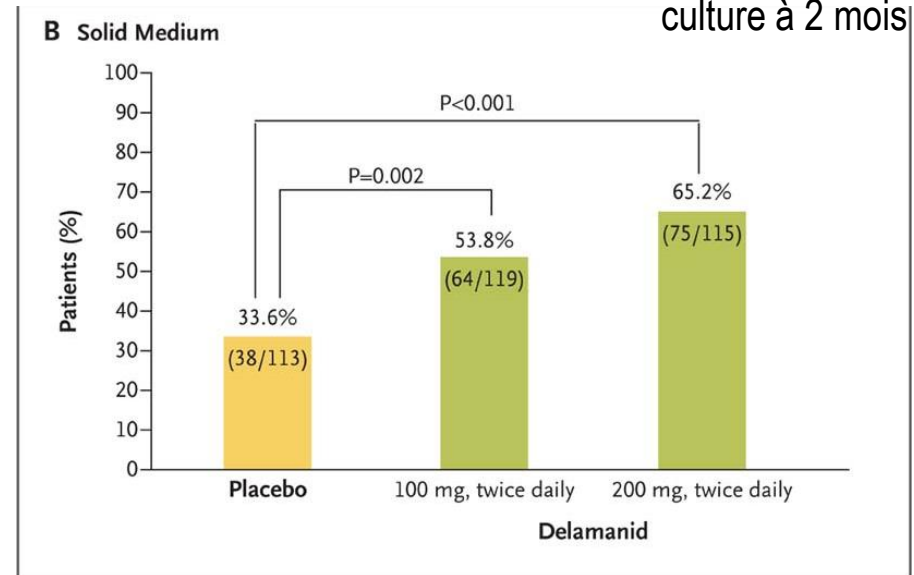
Délamanide, Prétomanide

Inhibition synthèse acides mycoliques / Empoisonnement NO

Diacon AAC 2012



Gler N Engl J Med 2012



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 |
|---|--------------------|------------------|---------------------|---------|
| Primary endpoint | | | | |
| 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 |
| Secondary and exploratory endpoints | | | | |
| 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 ³ § | 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 |
|--|------------|------------|------------|
| Intention-to-treat population† | | | |
| No. of patients | 71 | 38 | 109 |
| Favorable outcome | | | |
| 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

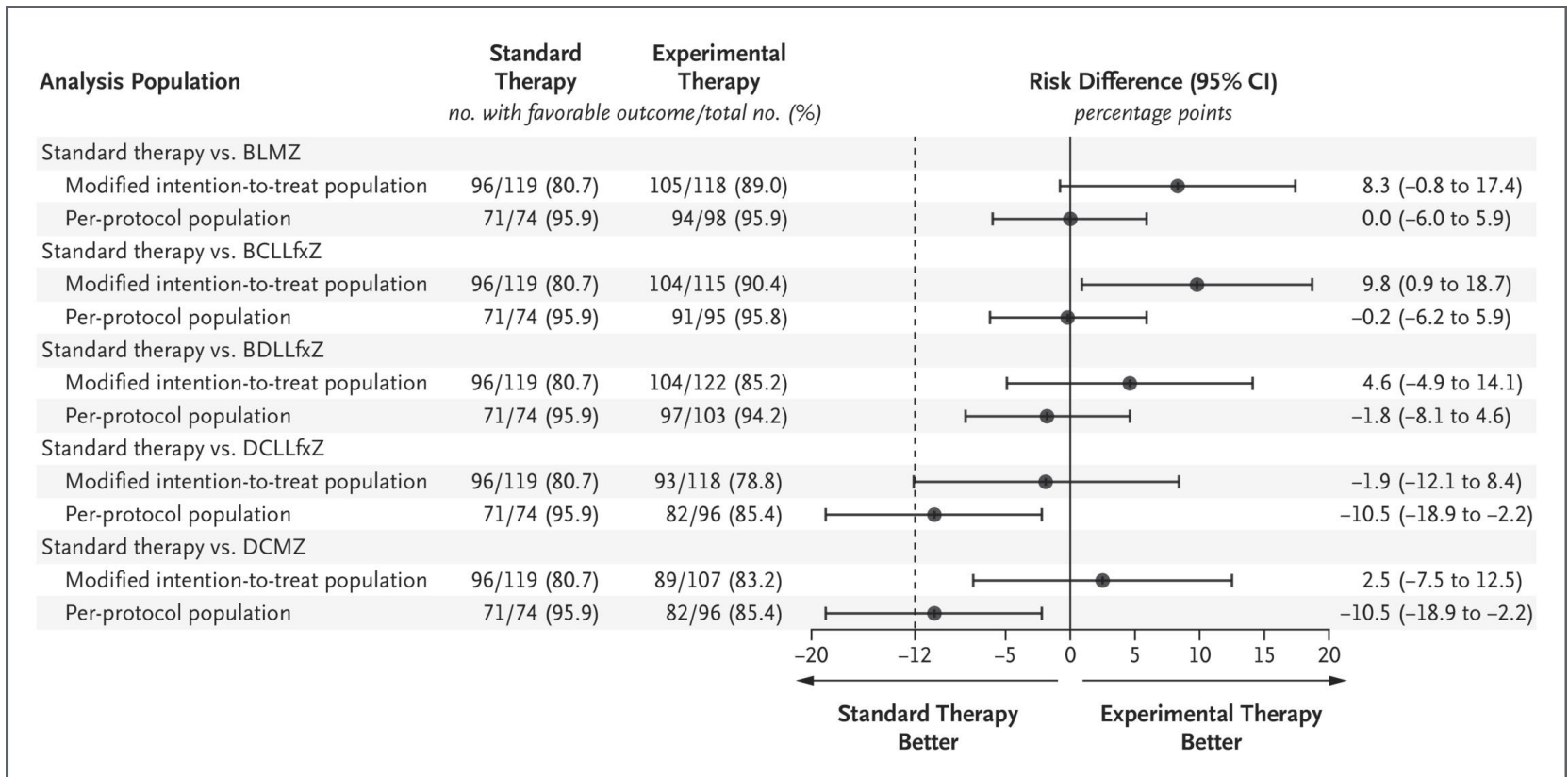
| Etude | Randomisé? | FQ-R % | Régime | Durée (mois) | Issue TRT ITT modifiée |
|--------------|------------|------------|------------------|--------------|------------------------|
| Practecal TB | O | 28% | BPaLM | 6 | 89% (55/62) |
| | | 34% | BPaL | | 77% (46/60) |
| | | 26% | BPaLC | | 81% (52/64) |
| 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 : prétonamide
 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

ITL MDR

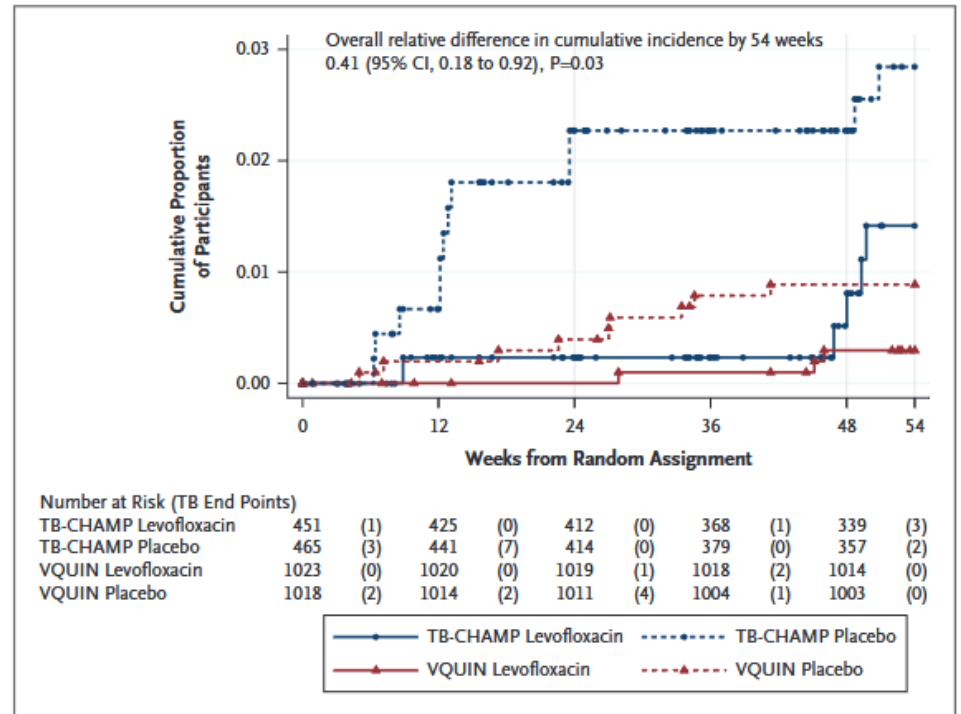


Figure 1. Cumulative Incidence of TB by 54 Weeks, by Treatment Group and Trial.

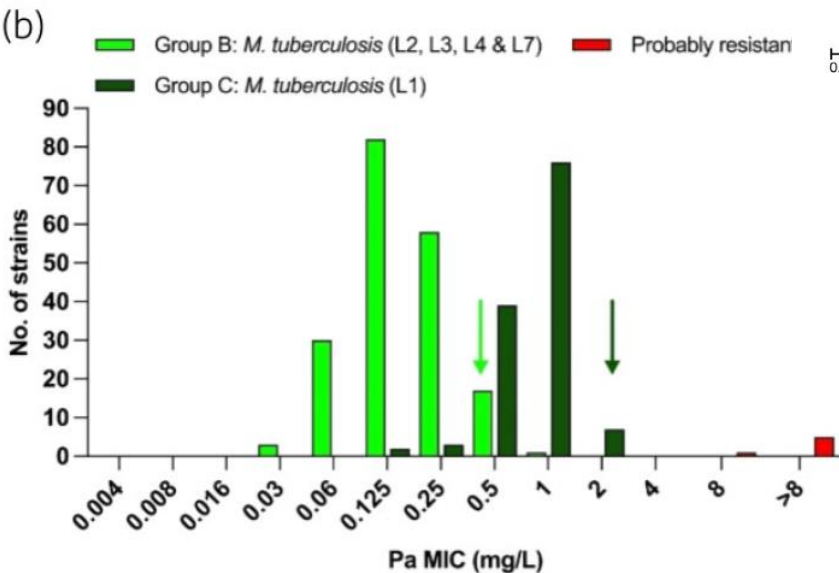
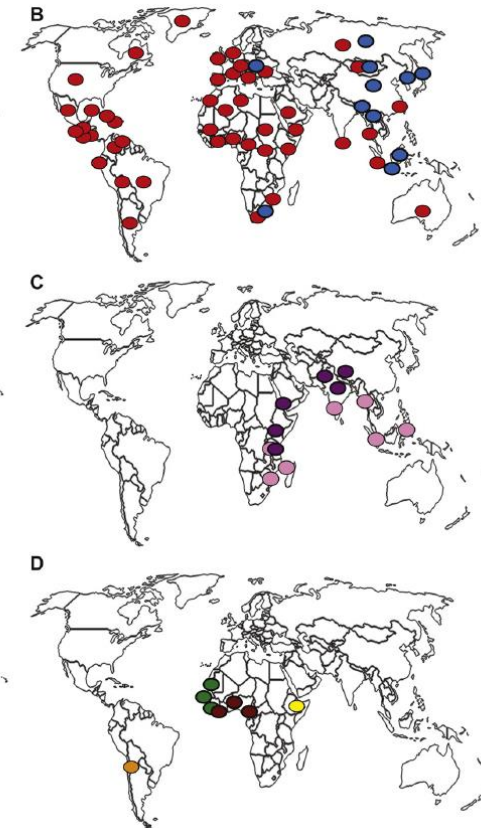
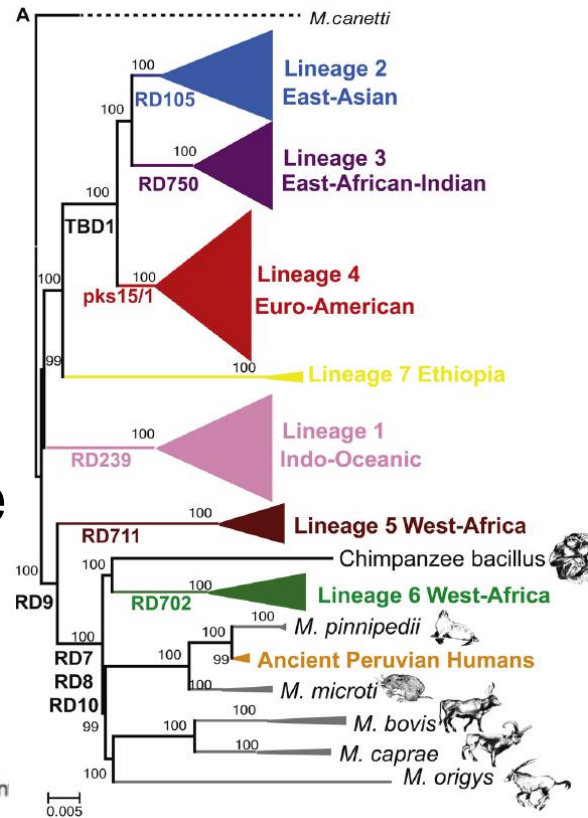
Réduction incidence TB de 60%
 Risques musculo-squelettiques adultes
 N traités pour prévenir une TB :
 adultes ≈ 200, enfants ≈ 50

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

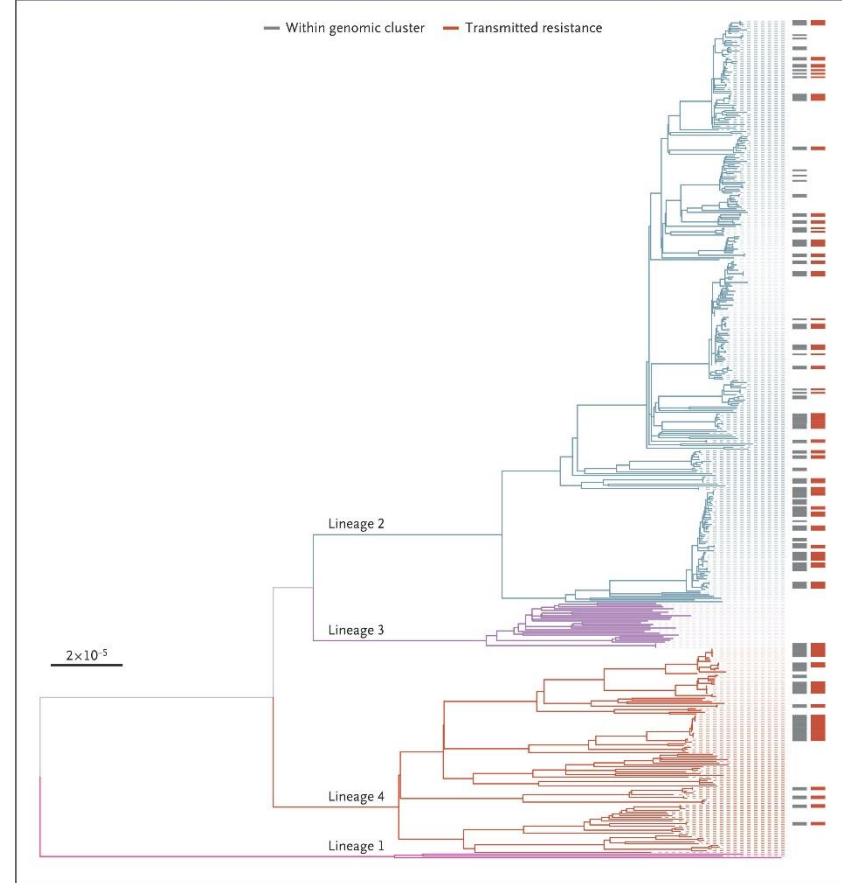
TABLE 1 Characteristics of the four bedaquiline-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains

| | Previous treatments | <i>M. tuberculosis</i> strain | | | | |
|-----------|---|-------------------------------|----------------------------|-------------|--------------------|------------------------------------|
| | | Lineage | BDQ MIC mg·L ⁻¹ | <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 [#] | 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 | Beijing | 0.015 | WT | WT | 244 233 352 644 425 173 353 623 |
| | BDQ combined with EMB, PZA, AMK, ETH, LNZ, PAS, CFZ, PAS and IMP/AMC, but only PAS and AMK susceptible on DST | | 0.25 | WT | M139T [¶] | 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

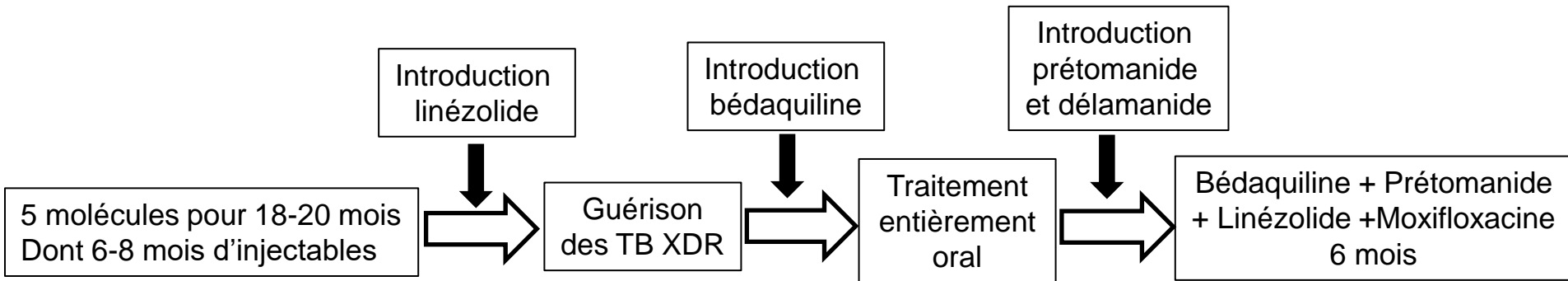
Transmission des XDR

- Goig, NEJM 2025
 - Géorgie, 6926 génomes sur 13 ans
 - 16/58 XDR (28%) clusterisés
 - 81,576 génomes de provenance international 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