

Prise en charge thérapeutique des tuberculoses résistantes

Matthieu Revest, Nicolas Veziris, Jean-Paul Guthmann, Lorenzo Guglielmetti, Florence Ader, Christophe Hourioux, Valérie Pourcher, Alexandra Aubry, jerome robert

▶ **To cite this version:**

Matthieu Revest, Nicolas Veziris, Jean-Paul Guthmann, Lorenzo Guglielmetti, Florence Ader, et al.. Prise en charge thérapeutique des tuberculoses résistantes. Médecine et Maladies Infectieuses Formation, 2022, 1 (2), pp.77-86. 10.1016/j.mmifmc.2022.02.001 . hal-03954278

HAL Id: hal-03954278
https://univ-rennes.hal.science/hal-03954278

Submitted on 24 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Prise en charge thérapeutique des tuberculoses résistantes

Treatment of drug-resistant tuberculosis

Conseil scientifique national du registre national des patients suivis pour une tuberculose multi ou ultrarésistante

Membres :

- Pr Jérôme Robert, Coordonnateur, Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (CNR-MyRMA), Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, CHU Salpétrière, Paris Cedex
- Dr Lorenzo Guglielmetti, CNR-MyRMA, CHU Pitié-Salpétrière, Paris
- Pr Alexandra Aubry, CNR-MyRMA, CHU Pitié-Salpétrière, Paris
- Pr Florence Ader, Service des Maladies Infectieuses, CHU Lyon
- Dr Jean-Paul Guthmann, Santé Publique France, Saint-Maurice
- Dr Christophe Rioux, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Bichat, Paris
- Pr Valérie Pourcher, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Pitié-Salpétrière, Paris
- Pr Nicolas Véziris, CNR-MyRMA, CHU Saint-Antoine, Paris
- Pr Matthieu Revest, Service des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU Pontchaillou, Rennes

Auteur correspondant :
Pr Matthieu Revest, Services des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU Rennes, Université de Rennes 1, UMR_1230 Inserm Bacterial RNA and Medicine
2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex
Tel : 02 99 28 95 64
e-mail : matthieu.revest@chu-rennes.fr

Mots clés: Tuberculose MDR, tuberculose XDR, linezolide, bédaquiline, lévofloxacine

Key words : MDR tuberculosis, XDR tuberculosis, linezolid, bedaquiline, levofloxacin

Points forts:

- La définition de la tuberculose ultrarésistante (XDR) a évolué : une tuberculose XDR est une tuberculose MDR (résitante à la rifampicine et l'isoniazide) + résistance aux fluoroquinolones + à la bédaquiline et/ou au linézolide
- Importance d'une prise en charge pluridisciplinaire des patients traités pour une tuberculose M ou XDR : aide à l'observance, soutien psychologique, accompagnement social, recours à l'interprétariat
- Les forts progrès des techniques de biologie moléculaire pour permettre la mise en route au plus vite d'un traitement adapté ne doivent pas faire oublier la détection phénotypique des résistances

ACCEPTED MANUSCRIPT / CLEAN COPY

- Le traitement des tuberculoses M ou XDR est long et complexe, nécessitant une grande expertise et un avis systématique auprès du centre national de référence
- Des avancées thérapeutiques majeures arrivent et permettront très prochainement des raccourcissements des traitements

Key points :

- Definition of ultra-resistant tuberculosis: tuberculosis resistant to rifampicin and isoniazid (multidrug-resistance) + resistant to fluoroquinolones + bedaquilin and/or linezolid
- A multidisciplinary approach is mandatory to manage patients with resistant tuberculosis
- Phenotypic and genotypic resistance detection have both to be used to choose the best treatment
- Treatment of resistant tuberculosis is long and complex and need a high-level expertise
- Some very powerful future drugs are coming soon and will probably allow to reduce the duration of the treatment of resistant tuberculosis

ACCEPTED MANUSCRIPT / CLEAN COPY

Résumé

Même si des progrès importants ont été réalisés cette dernière décennie, la prise en charge des patients atteints de tuberculose résistante reste difficile. Une prise en charge pluridisciplinaire permet de traiter au mieux ces patients complexes. En cas de résistance isolée à l'isoniazide, les fluoroquinolones seront associées à la rifampicine, l'éthambutol et le pyrazinamide. Les antituberculeux utilisables en cas de tuberculose multi (MDR) ou ultrarésistante (XDR) sont dorénavant classés en trois groupes selon leur niveau d'efficacité, les fluoroquinolones, la bédaquiline et le linézolide représentant le premier groupe et donc les molécules à utiliser en première intention. Le choix du traitement initial en cas de tuberculose M ou XDR sera guidé par les résultats des tests génotypiques de résistance et l'histoire thérapeutique du patient. Les traitements restent prolongés et associés à des effets indésirables importants mais de récents progrès permettent d'espérer prochainement des traitements plus courts et mieux supportés.

The incidence of drug-resistant tuberculosis is no longer increasing and significant progress have been made in the last decade regarding the prognosis of this severe disease. Its treatment is however still difficult and a multidisciplinary approach is of great importance to better treat these patients. Fluoroquinolones have to be used in case of isoniazid resistance, associated with rifampicin-ethamutol and pyrazinamid. Anti-tuberculosis drugs for multi (MDR) or ultra-drug resistant tuberculosis are now classified into three groups according to their efficacy. Fluoroquinolones, bedaquiline and linezolid are the drugs of choice and have to be used as first line therapy. However, the choice of the initial treatment has to be based on the genotypic resistance research results and on the therapeutic history of the patient. Treatment duration is long and side effects are frequent but results of many recent studies pave the way to shorter and better tolerated treatments in a near future.

ACCEPTED MANUSCRIPT / CLEAN COPY

Prise en charge thérapeutique des tuberculoses résistantes

Conseil scientifique national du registre national des patients suivis pour une tuberculose multi ou ultra résistante

Introduction

Ces vingt dernières années ont été riches en travaux évaluant l'efficacité de nombreuses molécules dans le traitement des tuberculoses résistantes. La synthèse en est assez difficile. Il est en effet souvent complexe d'identifier le rôle propre d'une molécule, puisqu'elle s'ajoute à une multithérapie ayant déjà un certain niveau d'efficacité. La notion de résistance englobe des souches très variées allant de la simple résistance à l'isoniazide à l'ultrarésistance dont l'impact est encore accentué avec la nouvelle définition de l'OMS (cf infra). Les formes cliniques de tuberculoses résistantes sont multiples : atteinte pulmonaire localisée, paucibacillaire, ou bilatérale étendue avec cavernes nombreuses et de grande taille du fait de l'évolution très longue de ces maladies aux échecs thérapeutiques antérieurs multiples, voire extra-pulmonaire. Cette diversité de présentation clinique influence bien évidemment l'efficacité du traitement. Enfin, les contextes de la majorité des études réalisées, faites dans des pays à faible niveau de ressource, sont très différents de celui que nous connaissons en France, rendant la généralisation des résultats parfois difficile.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en 2020 de nouvelles recommandations, prenant en compte l'ensemble des études publiées, ainsi que des résultats préliminaires de travaux en cours [1]. Se voulant résolument pratique, cet article tâche d'en faire la synthèse, en l'adaptant au contexte français, afin de donner aux praticiens des outils facilitant la prise en charge de leurs patients atteints de tuberculose résistante. Toutes les situations ne peuvent être décrites dans cet article et le centre national de référence est à disposition pour aider à la prescription des antituberculeux en cas de résistance, qu'elle soit ou non décrite dans cet article (cnr.myctb.psl@aphp.fr).

Définitions

On parle de tuberculose multirésistante (MDR) en cas de résistance à la rifampicine et à l'isoniazide. La définition de la tuberculose ultrarésistante (XDR) a évolué en 2021. L'ancienne définition était celle d'une tuberculose MDR avec résistance ajoutée aux fluoroquinolones et à au moins l'un des médicaments injectables de deuxième ligne (amikacine, kanamycine et capréomycine). Depuis le 1er janvier 2021, la définition adoptée par l'OMS est une tuberculose MDR avec résistance ajoutée aux fluoroquinolones ainsi qu'au linézolide et/ou à la bédaquiline.

Épidémiologie

Avec moins de 6000 nouveaux cas notifiés chaque année depuis 2004, le taux annuel de déclaration de la tuberculose était en France de 7,6 cas/ 100.000 habitants en 2019, ce qui

ACCEPTED MANUSCRIPT / CLEAN COPY

permet de classer la France dans le groupe des pays de faible endémie tuberculeuse [2]. La tendance montre globalement une baisse continue depuis plusieurs décennies, hormis quelques faibles remontées transitoires, notamment au début des années 1990 [3] (en lien probablement avec le développement de l'épidémie d'infection par le VIH), puis de 2007 à 2008 [4] suite au renforcement des mesures de contrôle. Cette faible incidence nationale masque cependant de fortes disparités géographiques et populationnelles avec un tiers des cas français concentrés en région Ile-de-France. La tuberculose continue à être une maladie fortement liée aux caractéristiques sociodémographiques des populations qui habitent sur le territoire. Elle touche en très grande partie les personnes nées hors de France, notamment en Afrique sub-saharienne, qui concentrent les deux tiers des cas notifiés [4]. Elle touche également avec une fréquence particulièrement élevée les personnes sans domicile fixe (incidence > à 150/100.000), dont les conditions d'accès aux soins sont difficiles, et les personnes incarcérées (incidence entre 50 et 100/100.000) [5]. Le nombre annuel de cas de tuberculose MDR était compris entre 30 et 80 de 1992 à 2011 [6]. Ce nombre a augmenté à partir de 2012 pour atteindre un pic à 111 cas en 2014. Depuis 2015, le nombre de cas MDR diagnostiqués diminue, se situant entre 60 et 80 cas par an [7]. Cette multirésistance est plus de dix fois plus élevée chez les sujets ayant déjà été traités par antituberculeux. Elle touche très largement les populations nées à l'étranger (environ 80%) et environ la moitié réside en Ile-de-France.

La situation est très différente en Afrique avec plus de 2,5 millions de nouveaux cas de tuberculose par an provoquant plus de 400 000 décès. L'interaction avec l'infection par le VIH est majeure et 40% des décès liés à l'infection par le VIH en Afrique sont provoqués par la tuberculose. La résistance aux antituberculeux est présente, avec environ 40 000 cas de tuberculose multi-résistante chaque année pour toute l'Afrique. Il est encore difficile de connaître précisément l'épidémiologie de la résistance au sein des différents pays africains, faute à une répartition des équipements nécessaires inhomogène, mais de très gros progrès y ont été accomplis ces dix dernières années tant en termes de moyens diagnostiques que de possibilités thérapeutiques et donc de pronostic.

Traitement de la tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide

A partir d'une analyse de 33 bases de données concernant 5418 patients atteints de tuberculose résistante à l'isoniazide et reprises en partie dans une méta-analyse récente [8], l'OMS recommande comme traitement d'une tuberculose pulmonaire sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide, 6 mois d'une quadrithérapie rifampicine-lévofloxacine-pyrazinamide et éthambutol.

Les arguments pour une telle recommandation sont :

- Un traitement de 6 mois comportant rifampicine, pyrazinamide et éthambutol fait aussi bien qu'un traitement plus prolongé utilisant les mêmes molécules

- Administrer moins de 3 mois de pyrazinamide diminue les chances de succès thérapeutiques (ORa, 0,4 ; IC 95% 0,2-0,7), même avec l'ajout de streptomycine

- Ajouter de la streptomycine à ce traitement n'apporte pas de bénéfice

ACCEPTED MANUSCRIPT / CLEAN COPY

- Associer une fluoroquinolone pendant toute la durée du traitement de 6 mois par RZE est associé à un taux de succès thérapeutique plus élevé (ORa, 2,8 ; IC 95% 1,1-7,3). La lévofloxacine est la fluoroquinolone la plus utilisée à une posologie de 750 mg/j à 1000 mg/j. L'ofloxacine et la ciprofloxacine ne sont plus recommandées. La moxifloxacine possède un avantage théorique sur la lévofloxacine (CMI plus basses) mais entraine plus d'allongement de l'espace QT et son profil d'interaction avec la rifampicine est moins favorable.

- Il convient au préalable d'avoir éliminé une résistance à la rifampicine et d'éventuelles contre-indications à l'utilisation des fluoroquinolones (tendinopathies, maladies du collagène, allongement de l'espace QT > 500 ms notamment). La surveillance du bilan hépatique doit être faite une fois par semaine pendant le premier mois de traitement, puis au moins une fois par mois pour la suite du traitement. La surveillance de la vision des couleurs du fait du traitement par éthambutol doit être mise en place au mieux, une fois par mois. En cas d'impossibilité d'utiliser des fluoroquinolones, le traitement doit comporter 6 mois de rifampicine, pyrazinamide et éthambutol.

Ce traitement de 6 mois peut être associé à une toxicité non négligeable. Étant donnée la promiscuité d'intérêt thérapeutique entre les fluoroquinolones et l'isoniazide, une alternative pourrait être un traitement associant 2 mois de rifampicine, pyrazinamide, éthambutol et lévofloxacine ou moxifloxacine, suivis par 4 mois de rifampicine et de la fluoroquinolone choisie. Il n'existe pas d'étude comparant un tel traitement à un traitement standard pour une tuberculose multisensible ou à une quadrithérapie comportant une fluoroquinolone pendant 6 mois si résistance à l'isoniazide et c'est la raison pour laquelle cette possibilité n'est pas citée dans les dernières recommandations OMS. Pour autant, deux études évaluant l'intérêt de la moxifloxacine dans le traitement des tuberculoses multisensibles [9,10] suggèrent qu'un traitement de 2 mois de rifampicine-éthambutol-pyrazinamide et une fluoroquinolone (lévofloxacine ou moxifloxacine) suivis par 4 mois de fluoroquinolone et rifampicine pourrait être une alternative au traitement recommandé par l'OMS. Quel que soit le régime à base de fluoroquinolone choisi, il est indispensable que la sensibilité à cette classe d'antibiotique soit mesurée.

Traitement de la tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide

Recommandation OMS : 6 mois de rifampicine-lévofloxacine-pyrazinamide-éthambutol

Alternatives : 2 mois rifampicine-pyrazinamide-éthambutol-moxifloxacine puis 4 mois rifampicine-moxifloxacine

ou

rifampicine-pyrazinamide-éthambutol 6 mois si faible inoculum bactérien

ACCEPTED MANUSCRIPT / CLEAN COPY

Prise en charge d'un patient suspect ou atteint de tuberculose multi ou ultrarésistante

Généralités

La prise en charge de patients atteints de tuberculose MDR ou XDR est difficile. Elle doit être réalisée dans un centre spécialisé, habitué à de tels patients. L'hospitalisation en chambre à pression négative est favorisée mais non obligatoire. Dans tous les cas, les précautions « air » seront maintenues jusqu'à négativation des cultures des expectorations. Les services prenant en charge ces patients doivent proposer à leur personnel un choix de plusieurs masques FFP-2 permettant à chacun de porter le mieux adapté à la forme de son visage après réalisation d'un essai d'ajustement. Les choix thérapeutiques seront guidés par les résultats des sensibilités génotypiques et phénotypiques de la souche bactérienne retrouvée, analyses à réaliser systématiquement. Beaucoup de centres sont dorénavant équipés pour obtenir au moins une partie des résultats de sensibilité mais il est important que la souche soit également adressée au centre national de référence pour expertise complète.

Ces patients sont fréquemment porteurs de comorbidités : infection par le VIH, VHC ou VHB, toxicomanie, etc. Ces comorbidités compliquent parfois le traitement antituberculeux, du fait notamment d'interactions ou d'effets indésirables surajoutés, et doivent impérativement être également prises en charge.

Enfin, la prise en charge doit comporter un soutien fort à l'observance par une action pluridisciplinaire centrée sur le patient : éducation thérapeutique, interprètes, assistants sociaux, psychologues. En effet, l'isolement, l'hospitalisation prolongée, chez des patients socialement souvent fragiles qui peuvent garder des séquelles traumatiques d'un éventuel parcours de migration difficile, nécessitent une équipe soignante très complète pour sceller une alliance thérapeutique forte. Rappelons qu'en France, il n'existe pas d'injonction thérapeutique malgré l'aspect contagieux et potentiellement dangereux pour la population de cette infection.

Traitement probabiliste

Le diagnostic de tuberculose précède souvent de plusieurs jours, voire semaines le résultat de la sensibilité de la souche de *Mycobacterium tuberculosis*. La résistance à la rifampicine et à l'isoniazide (tuberculose au moins MDR) devrait être connue dans la première semaine grâce aux test génotypiques demandés systématiquement sur tout prélèvement positif à l'examen microscopique direct (cf. article de E. Hodille et coll. dans ce numéro). Dès le diagnostic de multirésistance, on s'appuiera sur le génotype de seconde ligne et en particulier sur les résultats des mutations des gènes codant pour la résistance aux fluoroquinolones pour mettre en route le traitement initial qui sera donc probabiliste. L'origine géographique, le contexte (antécédent d'incarcération ?) et surtout les antécédents thérapeutiques du patient sont primordiaux à recenser. L'idéal est de n'utiliser dans ce traitement probabiliste que des molécules que le patient n'a jamais reçues. A défaut, on choisira celles pour lesquelles la probabilité de résistance est la moins haute (exposition courte et associée à des molécules robustes, pas de problème d'observance ou de rupture thérapeutique, etc.) ;

ACCEPTED MANUSCRIPT / CLEAN COPY

Les médicaments utilisables sont classés par l'OMS en trois groupes [11–14] selon le niveau de preuve associé à leur efficacité (tableau 1).

Quelques remarques doivent être ajoutées :

- La kanamycine et la capréomycine ont été associées à de moins bons résultats et ne sont donc plus recommandées

- L'acide clavulanique doit être associé aux carbapénèmes quand elles sont utilisées et ne sert qu'à renforcer l'activité de ces dernières. Il n'a aucune activité propre. La perfusion d'acide clavulanique doit être réalisée juste avant celle de carbapénème.

- Nous avons dorénavant des données assez solides sur la possibilité d'utiliser la bédaquiline pendant plus de 6 mois, grâce au programme endTB, suivant 1094 patients dans 13 pays. Les premiers résultats de ce suivi confirment l'intérêt de l'utilisation prolongée de cette molécule en termes de pronostic avec un bon profil de tolérance [15].

- Le linézolide a montré son intérêt avec un meilleur pronostic s'il était poursuivi au moins 6 mois [16]. La clofazimine [17] et la cyclosérine [11] ont également montré leur intérêt mais avec des niveaux de preuve plus faibles.

- L'association bédaquiline et délamanide est possible, avec un recul suffisant sur l'absence de majoration d'effets secondaires notamment cardiaques [1,18].

Le traitement probabiliste comportera :

- Au moins 5 molécules, avec au mieux les 3 molécules du groupe A et les 2 du groupe B (tableau 1).

- Si l'une de ces molécules ne peut être utilisée, elle sera remplacée par de l'amikacine [19] . Les contraintes liées à son utilisation rencontrées dans les pays du Sud sont moins présentes en France. L'administration pourra très vite passer à trois fois par semaine pour améliorer la tolérance.

- Si d'autres molécules du groupe C doivent être utilisées le choix se fera en fonction de la probabilité de survenue d'effets secondaires [20] et de leurs types (tableau 2). Dans cette situation, il peut être discuté de faire une hexathérapie. Un avis auprès du CNR s'impose (cnr.myctb.psl@aphp.fr).

- Le pyrazinamide est classé dans le groupe C par l'OMS en raison de la difficulté d'obtenir un antibiogramme fiable mais sa place est souvent discutée plus tôt dans la hiérarchie thérapeutique dans le contexte français où l'accès au génotype comme au phénotype est systématique.

Les modes d'administration de ces molécules et la surveillance du traitement sont détaillés dans le tableau 3.

ACCEPTED MANUSCRIPT / CLEAN COPY

Traitement probabiliste d'une tuberculose suspectée MDR ou XDR

Choix selon analyse des antécédents thérapeutiques ++++ et du génoptype de seconde ligne
Pentathérapie en utilisant les 3 molécules des groupes A + les 2 du groupe B ou en remplaçant une molécule du groupe B par l'amikacine
Si impossibilité, utilisation des autres molécules du groupe C. Discuter hexathérapie (avis CNR)
Hexathérapie dans le cas contraire

En cas de tuberculose MDR, le traitement devra comporter les 3 molécules du groupe A et les deux du groupe B. Cette pentathérapie sera utilisée le plus longtemps possible en fonction des effets indésirables (la question du remplacement du linézolide par une autre molécule se pose fréquemment à trois mois du fait d'effets indésirables). Ensuite, on continuera en quadrithérapie pour au moins 1 an après la négativation de la culture des prélèvements. Le rythme de contrôle de la négativation des prélèvements est classiquement d'une fois toutes les deux semaines initialement mais peut être modulé en fonction de la charge bacillaire initiale ou d'autres considérations (si la durée d'hospitalisation est conditionnée à ces résultats notamment).

Traitement de la tuberculose multirésistante

lévofloxacine ou moxifloxacine + linézolide + bédaquiline + clofazimine + cyclosérine

Durée : au moins 1 an après négativation des cultures à moduler selon l'atteinte clinique, la charge bacillaire

Des protocoles de traitement plus courts ont récemment été évalués chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire sensible aux fluoroquinolones et aux aminosides et n'ayant pas été exposés aux antituberculeux de deuxième ligne pendant plus d'un mois (à moins que leur sensibilité *in vitro* ne soit confirmée). Plusieurs modalités de traitement ont été évaluées, mais elles contenaient toutes une fluoroquinolone, souvent à double dose (gatifloxacine ou moxifloxacine), de la clofazimine, de l'éthambutol, du pyrazinamide avec de la kanamycine, de l'isoniazide forte dose et de l'éthionamide. La durée de traitement était de 9 à 11 mois avec des durées variables d'administration de l'isoniazide, de la kanamycine et de l'éthionamide. Ces protocoles étaient comparés à des traitements longs [21–23] avec un même taux de guérison (80%), mais avec plus d'échecs de traitement et moins de perdus de vue dans le groupe traitement court. Une analyse post-hoc retrouvait également plus d'échecs avec ces traitement courts, associés à plus de décès [24]. Ces protocoles ont récemment été adaptés en Afrique du Sud en remplaçant l'aminoside par de la bédaquiline pour éviter les problèmes d'ototoxicité et permettre un traitement totalement oral. Les données d'efficacité

ACCEPTED MANUSCRIPT / CLEAN COPY

de ce protocole n'ont pas été publiées mais ont pu être contrôlées par l'OMS avec des résultats meilleurs dans le groupe oral puisque 73% des patients étaient guéris dans le groupe oral contre 63% dans le groupe avec l'aminoside [1].

Ces protocoles de traitement de 9 mois sont donc théoriquement possibles mais leur efficacité ainsi que leur tolérance méritent d'être confirmées. Leur application en France reste de plus marginale car peu de patients sont éligibles. Une étude a montré que seulement 8,2% des souches identifiées avaient un profil de résistance compatible [25]. Enfin l'un des bénéfices obtenus grâce à ces protocoles repose sur la diminution des patients perdus de vue, situation sans doute plus facile à prévenir en France [23].

Un nouveau protocole court entièrement oral comportant de la bédaquiline, du linézolide à 1200 mg/j et du prétomanide pendant 6 à 9 mois a récemment été évalué chez des patients atteints de tuberculose multirésistante, résistante aux fluoroquinolones et a montré de bon résultats mais une mauvaise tolérance [26]. Ces résultats méritent également d'être confirmés.

Tuberculose XDR

Dans cette situation, par définition, il n'est possible d'utiliser au mieux qu'une seule molécule du groupe A (linézolide ou bédaquiline). Les molécules du groupe B et l'amikacine doivent être privilégiées pour construire une pentathérapie si le linézolide ou la bédaquiline et l'amikacine peuvent être utilisés ou une hexathérapie sinon. L'association au délamanide prend ici toute sa place malgré le faible niveau de preuve de cette molécule qui a été évaluée dans une étude où le protocole de référence a montré une efficacité meilleure que celle qui était escomptée lors de du design de l'étude [27]. La durée de traitement sera de 18 à 24 mois avec au mieux 6 mois de penta ou hexathérapie selon les situations après négativation des prélèvements respiratoires puis une quadrithérapie dans les suites. L'avis du CNR est indispensable (cnr.myctb.psl@aphp.fr).

Place de la chirurgie ?

Chez les patients ayant une tuberculose pulmonaire avec une zone pulmonaire touchée unique ou touchée de façon plus importante que les autres, une chirurgie de résection pulmonaire partielle réglée peut améliorer le pronostic [28,29]. Elle sera associée à un traitement médicamenteux optimal et réalisée si possible après négativation des prélèvements respiratoires. Son intérêt n'a jamais été vérifié lors d'essais comparatifs.

Il semble en revanche que la pneumonectomie n'apporte pas de bénéfice [28].

ACCEPTED MANUSCRIPT / CLEAN COPY

Conclusion

Le traitement des formes multirésistantes de tuberculose a été nettement simplifié avec l'arrivée des nouvelles molécules permettant dans la majorité des cas de construire un régime thérapeutique plus court, sans médicament injectable et dont la tolérance est bien meilleure. Le protocole, choisi à partir des résultats des test génotypiques, puis adapté à l'antibiogramme phénotypique dans un second temps, repose sur des données de cohortes pour la plupart non randomisées. D'autres études seraient nécessaires pour valider la place de chacune des molécules et la durée du traitement mais les données déjà disponibles nous permettent de traiter ces patients avec un pronostic désormais très bon.

Références

1. Organisation Mondiale de la Santé. Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 4: Traitement. Traitement de la tuberculose pharmacorésistante. [Internet]. 2020. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340191/9789240016170-fre.pdf. Dernière consultation novembre 2021

2. Santé Publique France. La tuberculose: données épidémiologiques [Internet]. Saint Maurice; Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/tuberculose/données/#tabs. Dernière consultation septembre 2021

3. Decludt B. Epidémiologie de la tuberculose. Rev Prat. 1 déc 2002;52(19):2106-10.

4. Guthmann J-P, Laporal S, Lévy-Bruhl D. La tuberculose maladie en France en 2018. Faible incidence nationale, forte incidence dans certains territoires et groupes de population. Bull Epidémiol Hebd. 2020;196-203.

5. Fac C, Marc E, Hermet L, Savignac A, Brière A, Goujard C. Enquête rétrospective sur les cas de tuberculoses maladies diagnostiquées au centre pénitentiaire de Fresnes de 2014 à 2018. Bull Epidémiol Hebd. 2020;209-15.

6. Robert J. Résistance aux antituberculeux en France en 2014-2015. Bull Epidémiol Hebd. 2017;127-8.

7. Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR MyRMA). Rapport d'activité pour l'année 2018 [Internet]. Disponible sur: http://cnrmyctb.free.fr. Dernière consultation septembre 2021

8. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med. avr 2018;6(4):265-75.

ACCEPTED MANUSCRIPT / CLEAN COPY

9. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. N Engl J Med. 23 oct 2014;371(17):1577-87.

10. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, Phillips PPJ, Churchyard GJ, Charalambous S, et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 23 oct 2014;371(17):1599-608.

11. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017, Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet. 8 sept 2018;392(10150):821-34.

12. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. PLoS Med. 2012;9(8):e1001300.

13. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA, et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. PLoS Med. juill 2018;15(7):e1002591.

14. Fox GJ, Benedetti A, Cox H, Koh W-J, Viiklepp P, Ahuja S, et al. Group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. Eur Respir J. janv 2017;49(1):1600993.

15. Franke MF, Khan P, Hewison C, Khan U, Huerga H, Seung KJ, et al. Culture Conversion in Patients Treated with Bedaquiline and/or Delamanid. A Prospective Multicountry Study. Am J Respir Crit Care Med. 1 janv 2021;203(1):111-9.

16. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. Eur Respir J. janv 2015;45(1):161-70.

17. Duan H, Chen X, Li Z, Pang Y, Jing W, Liu P, et al. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial. Clin Microbiol Infect. févr 2019;25(2):190-5.

18. Dooley KE, Rosenkranz SL, Conradie F, Moran L, Hafner R, von Groote-Bidlingmaier F, et al. QT effects of bedaquiline, delamanid, or both in patients with rifampicin-resistant tuberculosis: a phase 2, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Infect Dis. 12 févr 2021;S1473-3099(20)30770-2.

19. Khan PY, Franke MF, Hewison C, Seung KJ, Huerga H, Atwood S, et al. All-oral longer regimens are effective for the management of multidrug resistant tuberculosis in high burden settings. Eur Respir J. 17 juin 2021;2004345.

20. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK, et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med. avr 2020;8(4):383-94.

ACCEPTED MANUSCRIPT / CLEAN COPY

21. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang C-Y, Conradie F, Dalai D, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. N Engl J Med. 28 mars 2019;380(13):1201-13.

22. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 1 sept 2010;182(5):684-92.

23. Abidi S, Achar J, Assao Neino MM, Bang D, Benedetti A, Brode S, et al. Standardised shorter regimens versus individualised longer regimens for rifampin- or multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. mars 2020;55(3):1901467.

24. Ahmad Khan F, Salim MAH, du Cros P, Casas EC, Khamraev A, Sikhondze W, et al. Effectiveness and safety of standardised shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data and aggregate data meta-analyses. Eur Respir J. juill 2017;50(1):1700061.

25. Guglielmetti L, Sougakoff W, Maitre T, Brossier F, Jarlier V, Robert J, et al. Poor Performance of Rapid Molecular Tests to Define Eligibility for the Shortcourse Multidrug-resistant Tuberculosis Regimen. Clin Infect Dis. 8 avr 2019;68(8):1410-1.

26. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. N Engl J Med. 5 mars 2020;382(10):893-902.

27. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 7 juin 2012;366(23):2151-60.

28. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang C-Y, et al. Surgery as an Adjunctive Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Metaanalysis. Clin Infect Dis. 1 avr 2016;62(7):887-95.

29. Harris RC, Khan MS, Martin LJ, Allen V, Moore DAJ, Fielding K, et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 10 juin 2016;16:262.

ACCEPTED MANUSCRIPT / CLEAN COPY