

jeudi 28 novembre  
vendredi 29 novembre  
2019

7<sup>es</sup>  
JOURNÉES  
du GREPI

Campus Capgemini  
Les Fontaines -  
67 route de Chantilly  
Gouvieux  
60501 Chantilly Cedex  
France



Organisation Margaux Orange – Tél. 01 42 21 15 25 – email : JourneesGREPI@margauxorange.com

# Actualités 2019 Mycobactéries

Thomas Maitre



**Inserm**  
La science pour la santé  
From science to health

# Actualités TB

## 1- Réduire la durée du traitement des TB à bacilles sensibles

- Impact des CMI initiales : *Colangeli N Engl J Med 2018*
- Régimes FQ 4 mois : *Imperial Nature Medicine 2018*
- Observance thérapeutique : *Imperial Nature Medicine 2018*
- Remplacement les 2 mois d'ethambutol par 2 semaines de Linézolide : *Lee Lancet 2019*

## 2- Réduire la durée de traitements des TB à bacilles résistants : *Nunn N Eng J Med 2019*

## 3- Prévenir la TB chez les patients VIH

- Prévention des TB-IRIS par CTC : *Meintjes N Eng J Med 2018*
- Chimio prophylaxie par RPT+INH 1 mois : *Swindells N Eng J Med 2019*

## 4- Pronostic des infections à MNT: *Jhun Eur Respir J 2019, Kwak Eur Respir J 2019*

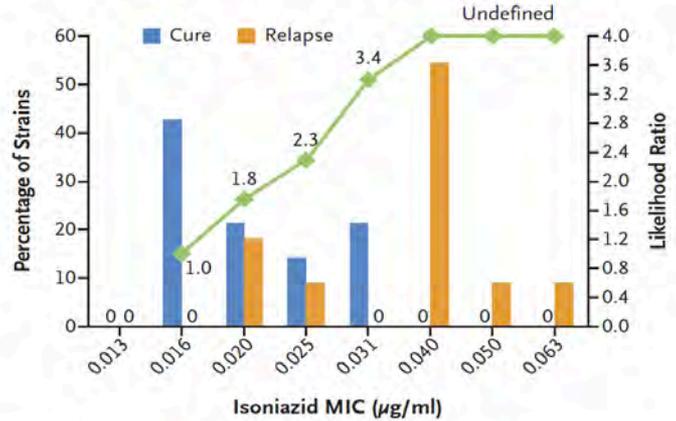
# Rechute : Impact des CMI avant traitement

ORIGINAL ARTICLE

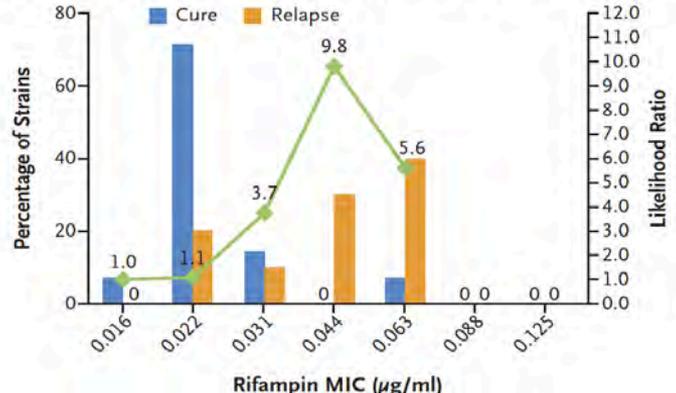
## Bacterial Factors That Predict Relapse after Tuberculosis Therapy

R. Colangeli, H. Jedrey, S. Kim, R. Connell, S. Ma, U.D. Chippada Venkata, S. Chakravorty, A. Gupta, E.E. Sizemore, L. Diem, D.R. Sherman, A. Okwera, R. Dietze, W.H. Boom, J.L. Johnson, W.R. Mac Kenzie, and D. Alland, for the DMID 01-009/Tuberculosis Trials Consortium Study 22 Teams

A Likelihood of Relapse in Isoniazid Group (Validation Cohort)



B Likelihood of Relapse in Rifampin Group (Validation Cohort)



- TB à bacilles sensibles : 5% des patients rechutent après 6 mois de traitement
- 394 patients Brésil, Phillipine et Uganda
- Comparaison CMI INH et RMP avant traitement
- Chez les patients qui rechutent:
  - ⇒ CMI RMP plus élevée (p<0,001)
  - ⇒ CMI INH plus élevée (p=0,02)
- Niveau de sensibilité impacte le % de rechute

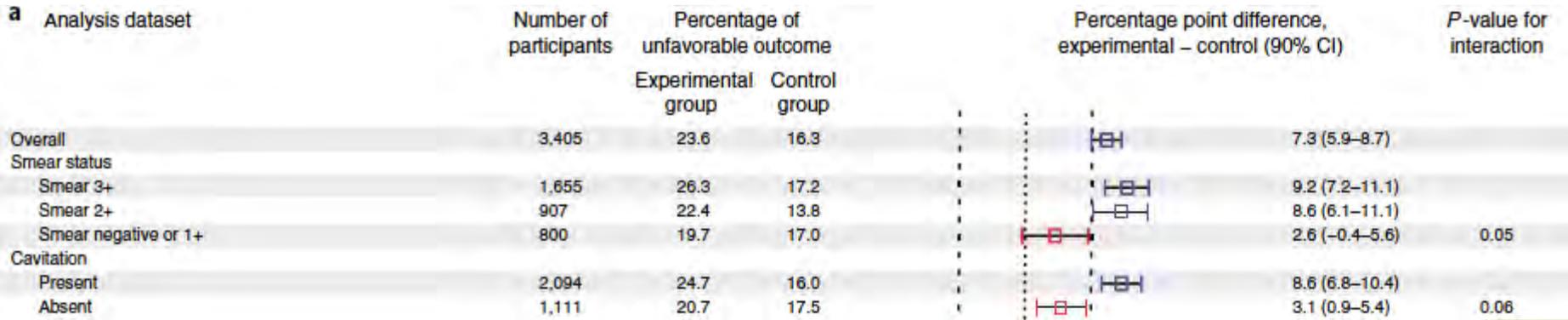


# Rechute : Intérêt des Fluoroquinolones ?

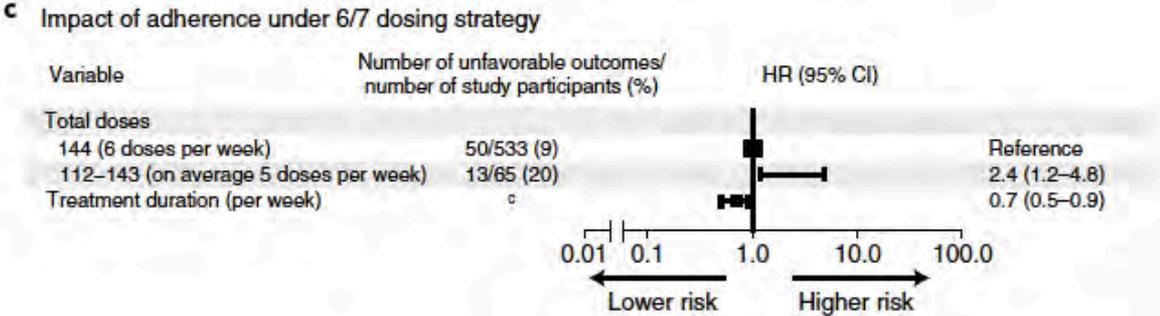
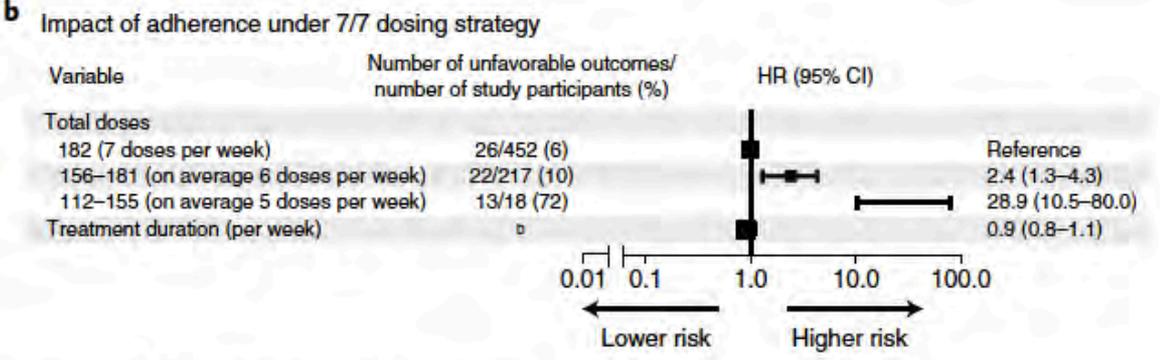
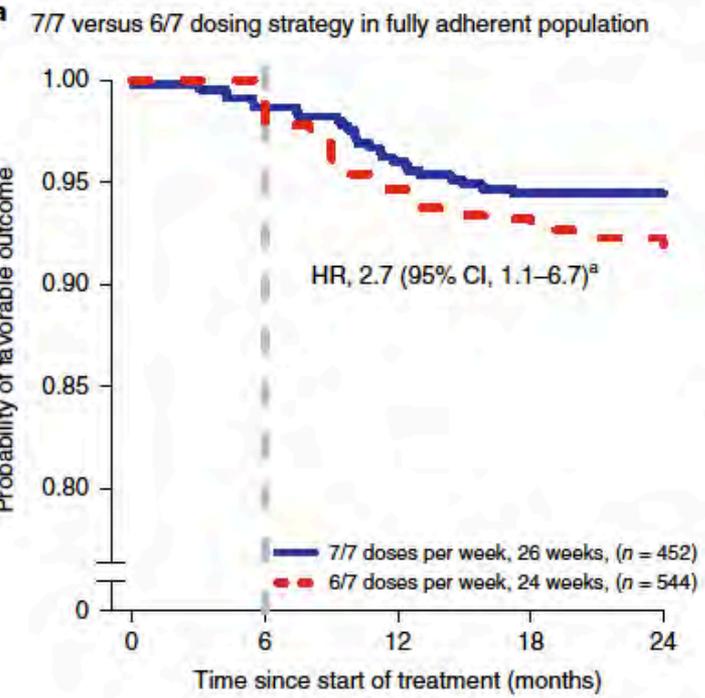
- TB à bacilles sensibles
  - 3 essais de phase 3 : OFLOTUB, REMoxTB, RIFAQUIN
  - Régimes avec une FQ (moxifloxacine ou gatifloxacine) 4mois
  - Plus de rechute vs. standard 6 mois
  - Pooled analysis des 3 405 patients inclus dans ces 3 études
  - Chez les patients avec « Petites TB » = Microscopie < 2X et pas de caverne
- ⇒ Non infériorité régimes FQ ou RMP 4 mois vs. standard 6 mois

## A patient-level pooled analysis of treatment-shortening regimens for drug-susceptible pulmonary tuberculosis

Marjorie Z. Imperial<sup>1,11</sup>, Payam Nahid<sup>1,11</sup>, Patrick P.J. Phillips<sup>1</sup>, Geraint R. Davies<sup>2</sup>, Katherine Fielding<sup>3</sup>, Debra Hanna<sup>4,5</sup>, David Hermann<sup>5</sup>, Robert S. Wallis<sup>6</sup>, John L. Johnson<sup>7,8</sup>, Christian Lienhardt<sup>9,10</sup> and Rada M. Savić<sup>1\*</sup>



# Rechute : Impact de l'observance du traitement ?

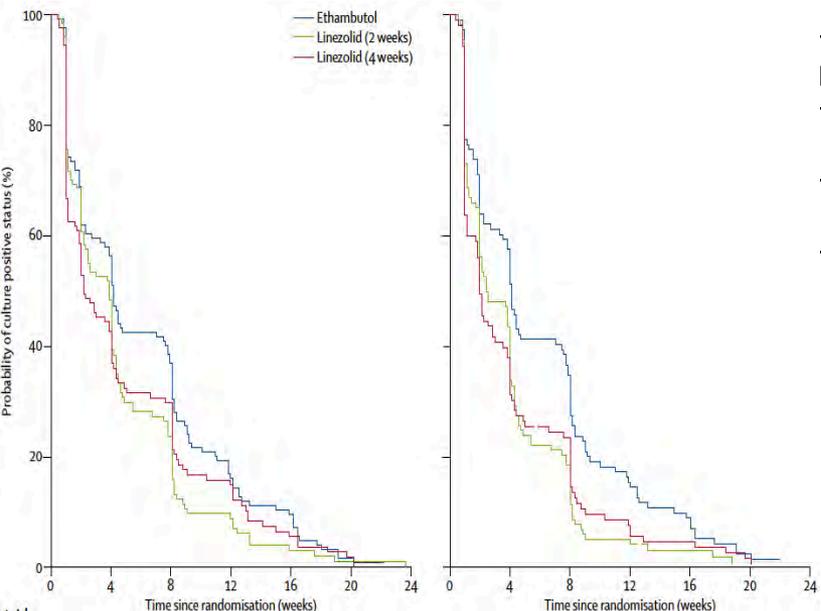


# Remplacer l'EMB par le LNZ ?

- TB à bacilles sensibles
- Corée du Sud, 520 TB à bacilles sensibles
- Randomisé, phase 2, ouvert
- Standard (RHZE 2 mois) vs. remplacement de l'EMB par le LNZ (600 qd) 2 ou 4 semaines

Substitution of ethambutol with linezolid during the intensive phase of treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial

Jung-Kyu Lee\*, Ji Yeon Lee\*, Deog Kyeom Kim, Ho Il Yoon, Ina Jeong, Eun Young Heo, Young Sik Park, Yong Suk Jo, Jae Ho Lee, Sung Soo Park, Jong Sun Park, Junghyun Kim, Sang-Min Lee, Joon-Sung Joh, Chang-Hoon Lee, Jinwoo Lee, Sun Mi Choi, Ju-Hee Park, Sang Hoon Lee, Young-Jae Cho, Yeon Joo Lee, Se Joong Kim, Nakwon Kwak, Yong Ran Hwang, Hyeonjeong Kim, Jongeun Ki, Ji Na Lim, Hyoung Sook Choi, Myungsun Lee, Taeksun Song, Hyun Su Kim, Jiyeon Han, Heejung Ahn, Seokyoung Hahn, Jae-Joon Yim



Négativation à 2 mois	EMB 2 mois	LNZ 1 mois	LNZ 2 semaines
Intention de traiter	77%	76%	82%
Per protocole	82%	90%	96% (p=0,001)

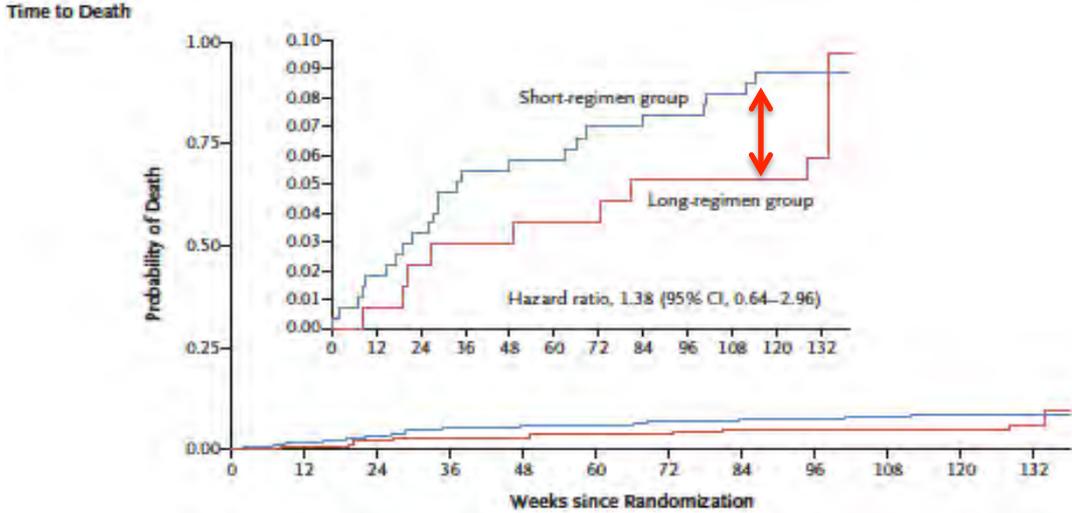
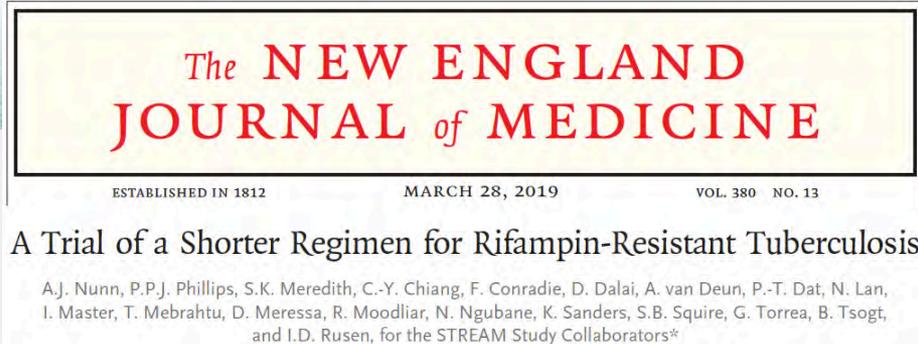
- Critère I<sup>aire</sup> = C – à 2 mois
- Pas de différence de tolérance entre les 3 groupes
- Pas de résistance au LNZ
- Limites : pas de PK (RMP/LNZ), pas d'évaluation des rechutes ...

Lee Lancet 2019



# MDR, Réduire la durée de traitement

- 424 TB MDR, sensibles FQ et aminoside
- Phase 3, randomisé, non infériorité
- Régime long MDR (OMS 2011) = 20 mois
- Régime court (forte dose moxifloxacine) = 9 à 11 mois
- Critère <sup>laire</sup> = négativation des cultures à 132 semaines



	Régime court	Régime long
C- à 132 sem.	78,8%	79,8%
EI graves	48,2%	45,4%
QT long	11%	6,4%

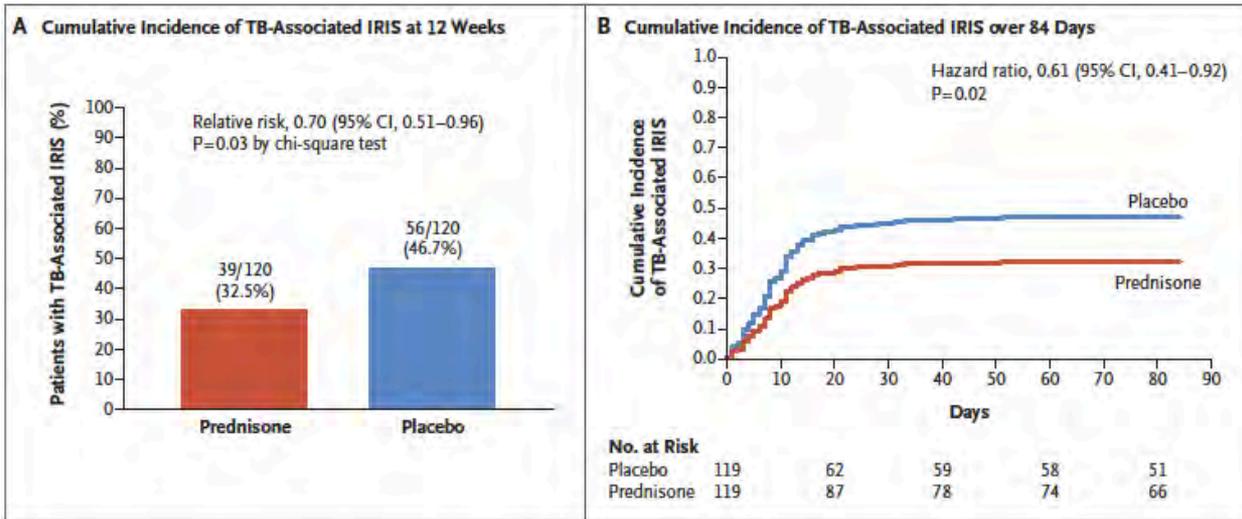


## Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS

G. Meintjes, C. Stek, L. Blumenthal, F. Thienemann, C. Schutz, J. Buyze, R. Ravinetto, H. van Loen, A. Nair, A. Jackson, R. Colebunders, G. Maartens, R.J. Wilkinson, and L. Lynen, for the PredART Trial Team

# VIH + => Prévention des IRIS-TB

- Afrique du Sud, 240 TB patients VIH+, CD4 < 100/mm<sup>3</sup>
- Randomisé, double aveugle, initiation des ARV
- Placebo vs. Prednisone 40mg *qd* 2 semaines puis 20 mg 2 semaines
- Critère <sup>primaire</sup> = TB-IRIS 12 semaines après initiation ARV



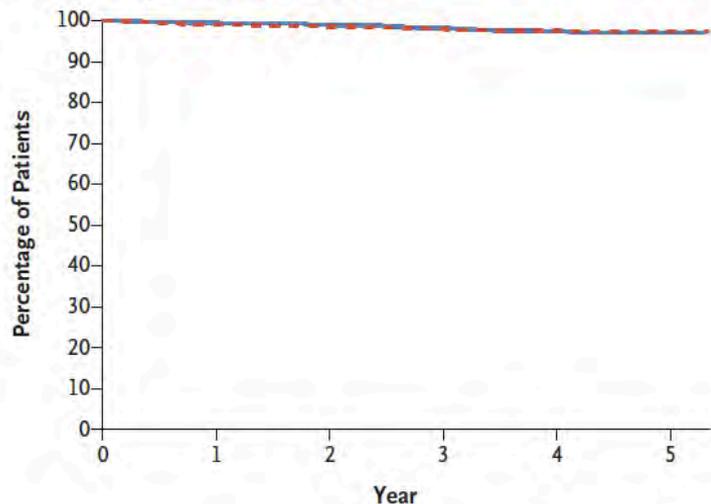
- Pas de différence de mortalité, infection sévère, cancer (Kaposi), et EI
- Limites : ¼ des TB ne sont pas confirmées

# VIH + => Prévenir les réactivations TB

- 10 pays à haute incidence TB, 3 000 patients VIH +
- Phase 3, randomisé, ouvert, non infériorité
- RPT+INH 1 mois vs. INH 9 mois
- Critère  $I^{aire}$  = incidence TB sur 5 ans

— 1-Month    - - - 9-Month

Freedom from Primary End Point in All Patients



## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 14, 2019

VOL. 380 NO. 11

### One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis

S. Swindells, R. Ramchandani, A. Gupta, C.A. Benson, J. Leon-Cruz, N. Mwelase, M.A. Jean Juste, J.R. Lama, J. Valencia, A. Omoz-Oarhe, K. Supparatpinyo, G. Masheto, L. Mohapi, R.O. da Silva Escada, S. Mawiana, P. Banda, P. Severe, J. Hakim, C. Kanyama, D. Langat, L. Moran, J. Andersen, C.V. Fletcher, E. Nuernberger, and R.E. Chaisson, for the BRIEF TB/A5279 Study Team\*

	RPT+INH 1 mois	INH 9 mois	p
Nouveau cas TB	2%	2%	
EI graves	6%	7%	0,07
Observances	97%	90%	<0,001

Swindells *N Eng J Med* 2019



# MNT, facteurs pronostiques

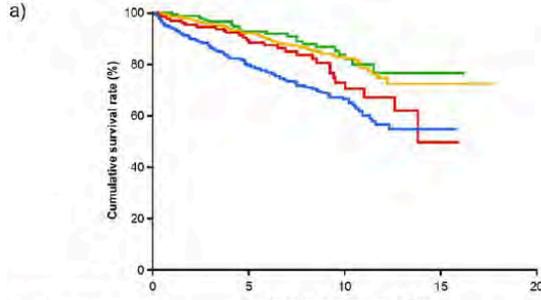


Early View

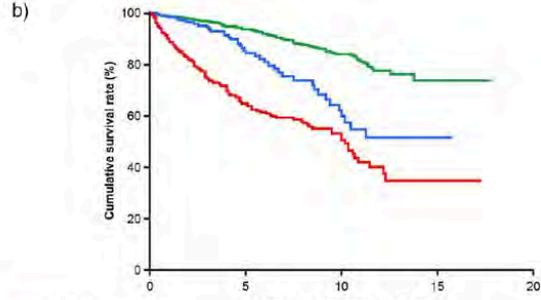
Original article

**Prognostic factors associated with long-term mortality in 1445 patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a 15-year follow-up study**

Byung Woo Jhun, Seong Mi Moon, Kyeongman Jeon, O Jung Kwon, Heejin Yoo, Keumhee C. Carriere, Hee Jae Huh, Nam Yong Lee, Sung Jae Shin, Charles L. Daley, Won-Jung Koh



No. at risk (mortality, %)	0	5	10	15
<i>M. massiliense</i>	174 (0.0)	136 (7.3)	48 (18.1)	23 (23.5)
<i>M. avium</i>	655 (0.0)	491 (8.0)	146 (17.2)	31 (27.9)
<i>M. intracellulare</i>	487 (0.0)	318 (20.3)	94 (33.6)	28 (45.5)
<i>M. abscessus</i>	129 (0.0)	96 (11.4)	30 (29.8)	4 (50.6)



No. at risk (mortality, %)	0	5	10	15
Non-cavitary NB	1,044 (0.0)	791 (6.3)	344 (10.0)	28 (26.6)
Cavitary NB	143 (0.0)	89 (15.7)	27 (40.4)	16 (48.8)
Fibrocavitary	256 (0.0)	142 (35.1)	52 (47.0)	13 (65.4)

- 1 445 NTM non traitées : 655 *M. avium*, 487 *M. intracellulare*, 129 *M. abscessus*, 174 *M. massiliense*
- Facteurs mauvais pronostiques = Faible IMC, sexe masculin, âge élevé, APC, cancer, insuffisance cardiaque et hépatique
- Espèces: *M. intracellulare* 1,40 (1,03-1,91), *M. abscessus* 2,19 (1,36-3,51), *M. massiliense* 0,99 (0,61-1,64) vs. *M. avium*
- Radiologiques: Nodules-cavités-bronchectasies 1,7 (1,12-2,59), fibro-cavitaires 2,12 (1,57-3,08) vs. non cavitaires



# M. abscessus, facteurs pronostiques



ORIGINAL ARTICLE  
RESPIRATORY INFECTIONS



CrossMark

## *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease: individual patient data meta-analysis

Nakwon Kwak<sup>1</sup>, Margareth Pretti Dalcolmo<sup>2</sup>, Charles L. Daley<sup>3</sup>, Geoffrey Eather<sup>4</sup>, Regina Gayoso<sup>2</sup>, Naoki Hasegawa<sup>5</sup>, Byung Woo Jhun<sup>6</sup>, Won-Jung Koh<sup>6</sup>, Ho Namkoong<sup>7</sup>, Jimyung Park<sup>1</sup>, Rachel Thomson<sup>8</sup>, Jakko van Ingen<sup>9</sup>, Sanne M.H. Zweijpenning<sup>10</sup> and Jae-Joon Yim<sup>1</sup>

	Total <sup>#</sup>		<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i> pulmonary disease <sup>¶</sup>		<i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i> pulmonary disease <sup>*</sup>	
	Adjusted OR <sup>§</sup> (95% CI)	p-value	Adjusted OR <sup>§</sup> (95% CI)	p-value	Adjusted OR <sup>§</sup> (95% CI)	p-value
Clarithromycin	0.81 [0.47–1.40]	0.438	0.33 [0.13–0.84]	0.020	3.85 [0.50–29.6]	0.190
Azithromycin	1.61 [0.93–2.78]	0.085	3.29 [1.26–8.62]	0.016	0.23 [0.02–2.42]	0.226
Cefoxitin	0.61 [0.35–1.07]	0.080	1.22 [0.53–2.86]	0.640	0.39 [0.04–4.12]	0.429
Imipenem	2.65 [1.36–5.10]	0.005	7.96 [1.52–41.6]	0.018	10.2 [0.08–1364.6]	0.353
Amikacin	2.03 [0.74–4.11]	0.181	1.44 [1.05–1.99]	0.020	0.38 [0.01–53.1]	0.698
Fluoroquinolone	0.62 [0.36–1.01]	0.076	1.24 [0.46–3.33]	0.680	3.12 [0.27–35.9]	0.362
Ethambutol	0.48 [0.23–1.02]	0.060	0.54 [0.15–1.96]	0.355	0.62 [0.01–556.3]	0.890
Rifampicin	0.70 [0.29–1.70]	0.425	1.21 [0.16–9.35]	0.904	0.67 [0.01–788.6]	0.912

- Méta analyses de 14 études : 303 *M. abscessus* (126 *M. abscessus abscessus*, 95 *M. abscessus massiliense*, 1 *M. abscessus bolleti*)
- Taux de succès (négativation cultures > 1 an) : 45,6 % *M. abscessus* (33% *M. abscessus abscessus* et 56,7% *M. abscessus massiliense*)
- *M. abscessus abscessus* : utilisation macrolide, imipenem, amikacine parentérale améliorent le pronostic

# Conclusion, actualités TB

## 1- Réduire la durée du traitement des TB à bacilles sensibles

- Impact des CMI initiales : + de rechutes si CMI INH et RMP initiales élevées
- Régimes FQ 4 mois : possible sur petites TB
- Observance thérapeutique : -1 dose / semaine augmente le risque de rechute
- Remplacement les 2 mois d'ethambutol par 2 semaines de Linézolide : Pas en ITT...

} Adapter le traitement

## 2- Réduire la durée de traitements des TB à bacilles résistants : Régime court non inférieur mais attention à la toxicité (QT, DC)

## 3- Prévenir la TB chez les patients VIH

- Prévention des TB-IRIS par CTC : Prednisone efficace chez  $CD4 < 100 /mm^3$
- Chimio prophylaxie par RPT+INH 1 mois : RPT + INH 1 mois non inférieur à INH 9 mois, meilleure observance

## 4- Facteurs des mauvais pronostiques des infections à MNT

- MNT : *M. intracellulare*, *M. abscessus* et *M. massiliense* et formes cavitaires
- Complexe *abscessus* : *M. abscessus abscessus*