



Données actuelles sur la résistance

Pr Nicolas Veziris

CNR des Mycobactéries, Département de Bactériologie,
Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien , APHP
CiMi, INSERM, Sorbonne Université

Conflits d'intérêts

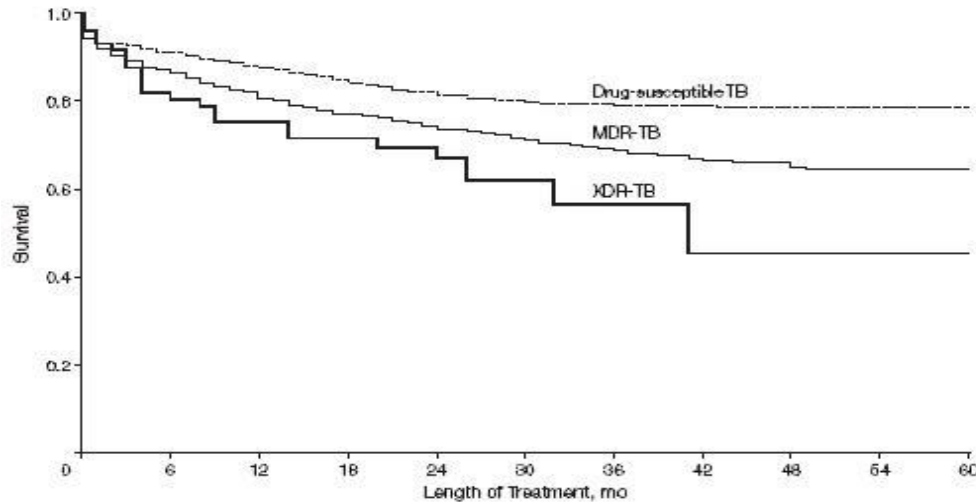
- Janssen
- Otsuka

Epidémiologie

Définitions

- La multirésistance (MDR) de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques est définie par la résistance simultanée à au moins :
 - isoniazide
 - rifampicine
- L'ultrarésistance (XDR) est définie par la résistance à l'isoniazide et la rifampicine ainsi que
 - fluoroquinolones
 - un des aminosides de réserve (amikacine, kanamycine, capréomycine)

Pronostic des cas MDR et XDR

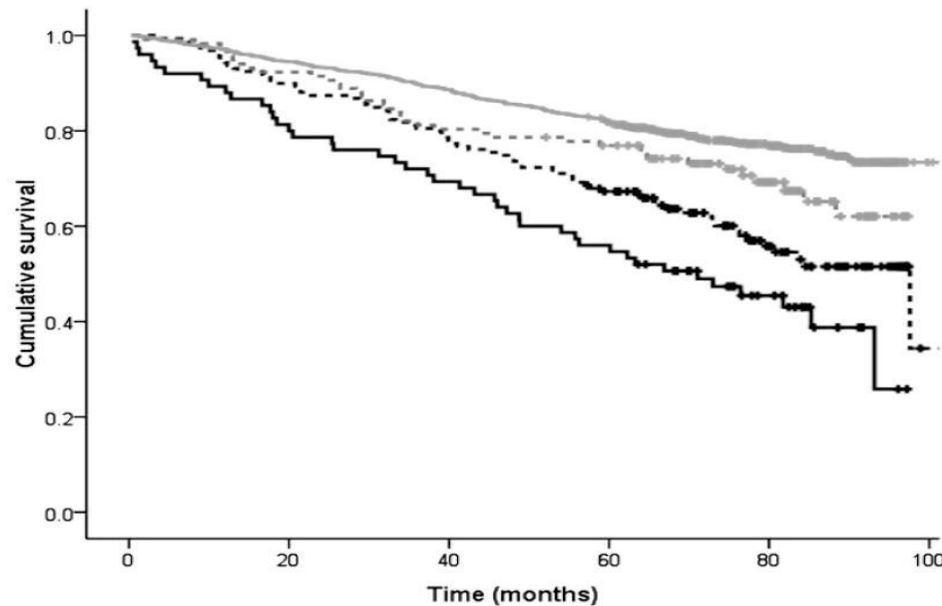


TB sensible

TB MDR

TB XDR

Shah et al., JAMA, 2008



TB MDR

TB MDR + aminosides R

TB MDR + FQ R

TB XDR

Kim et al., AJRCCM, 2010

BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 30 1948

STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION

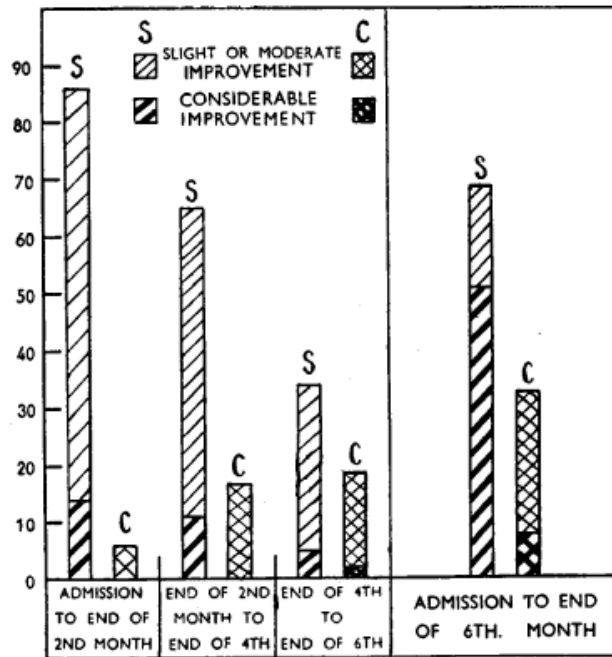
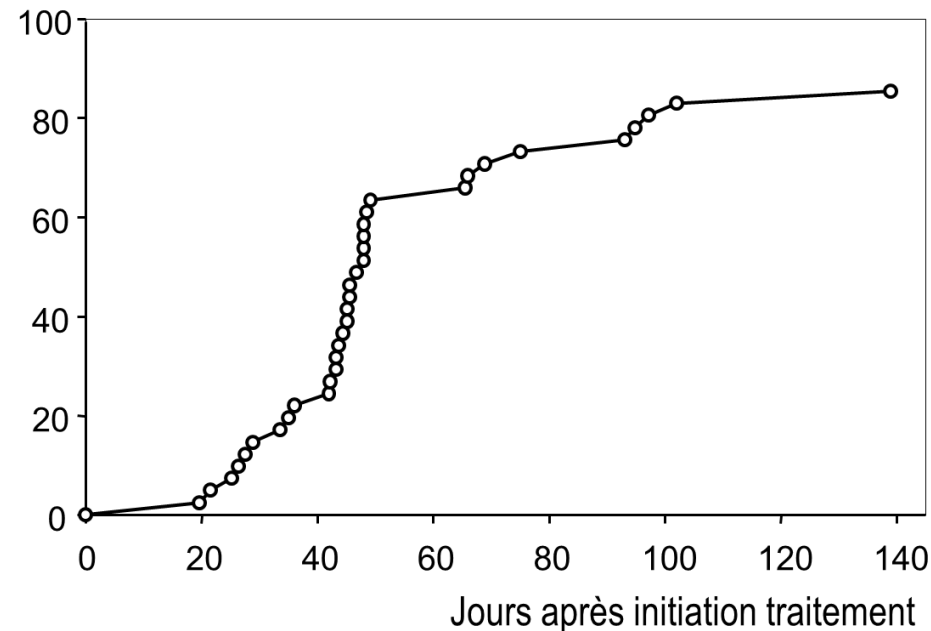


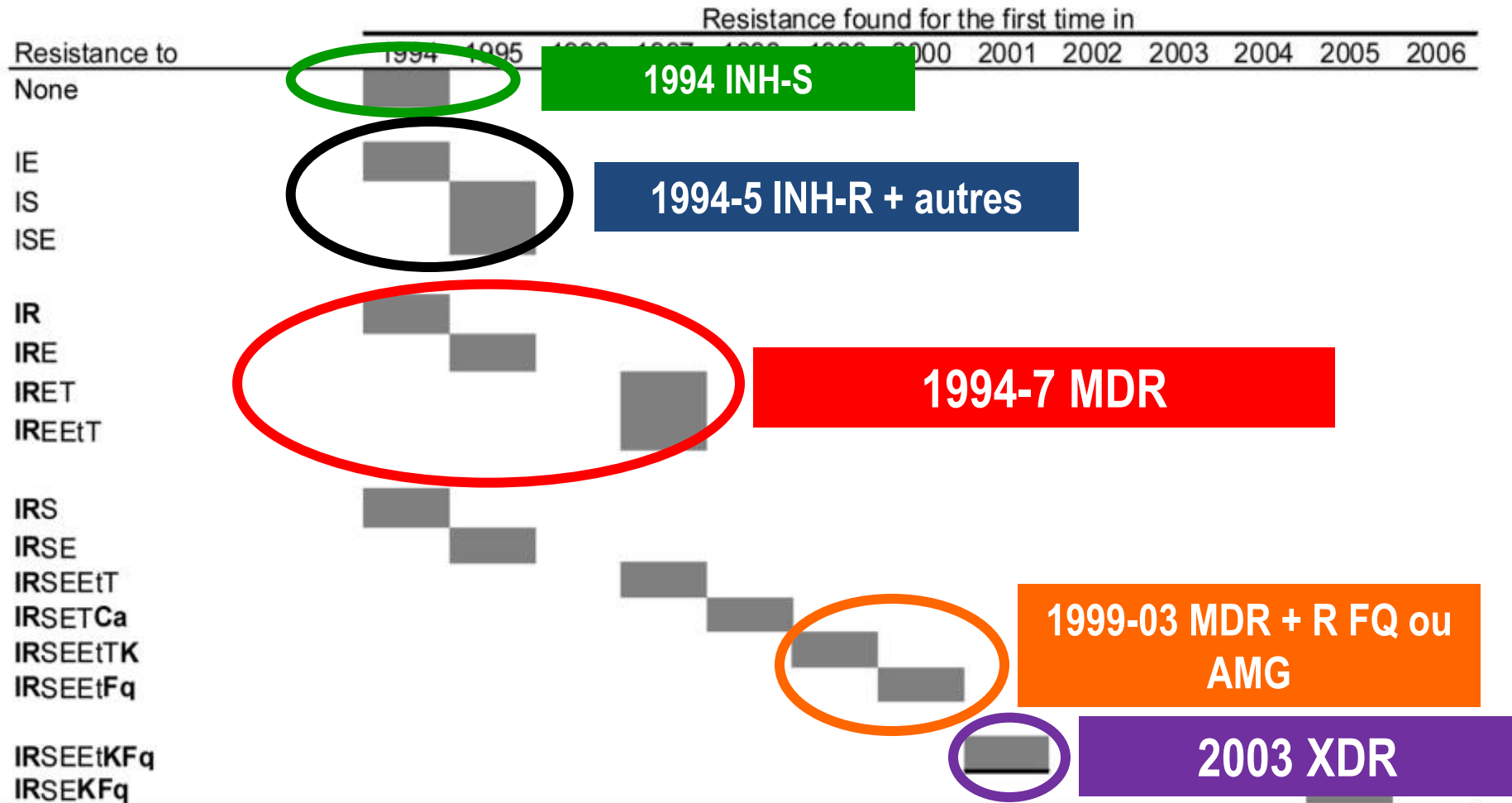
CHART IV.—Percentage of total patients admitted (*not* of survivors at beginning of each period) showing improvement in radiological picture in succeeding two-monthly periods and in six months.

Pourcentage cumulé de bacilles résistants



Succès spectaculaire...mais déjà des mutants résistants

Sélection in vivo par étapes de la multirésistance de la souche F15/LAM4/KZN chez les malades d'Afrique du sud



Tuberculose : Multirésistance dans le monde

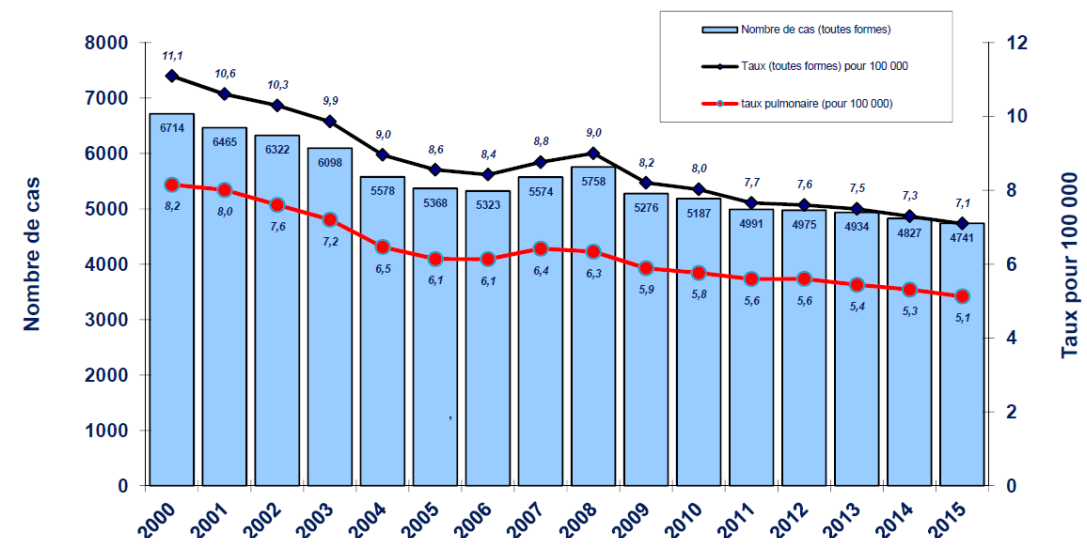
- Tuberculose : 10 millions de nouveaux cas
- Estimation : 500 000 nouveaux cas
 - Primaire : 3% des nouveaux cas
 - Secondaire : 20% des cas déjà traités
- 10% des cas MDR sont XDR

%MDR-TB : pays les plus touchés

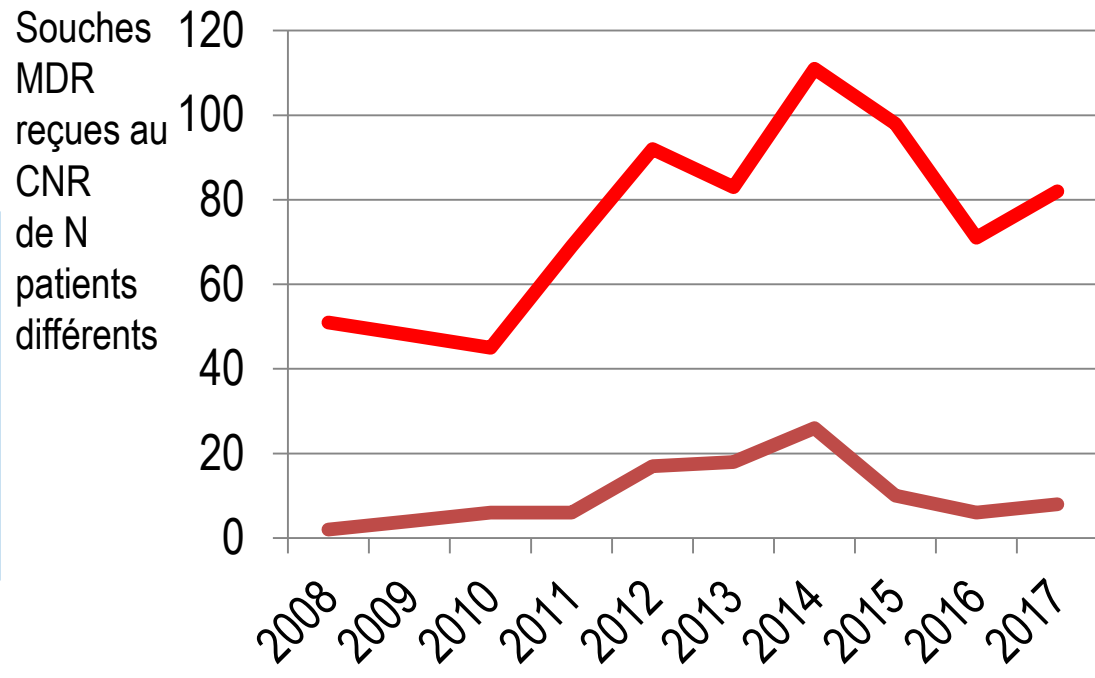
% TB RIF-R parmi nouveaux cas de TB	Pays
25 à 50	Biélorussie, Kirghizistan, Russie, Ukraine, Kazakhstan, Moldavie.



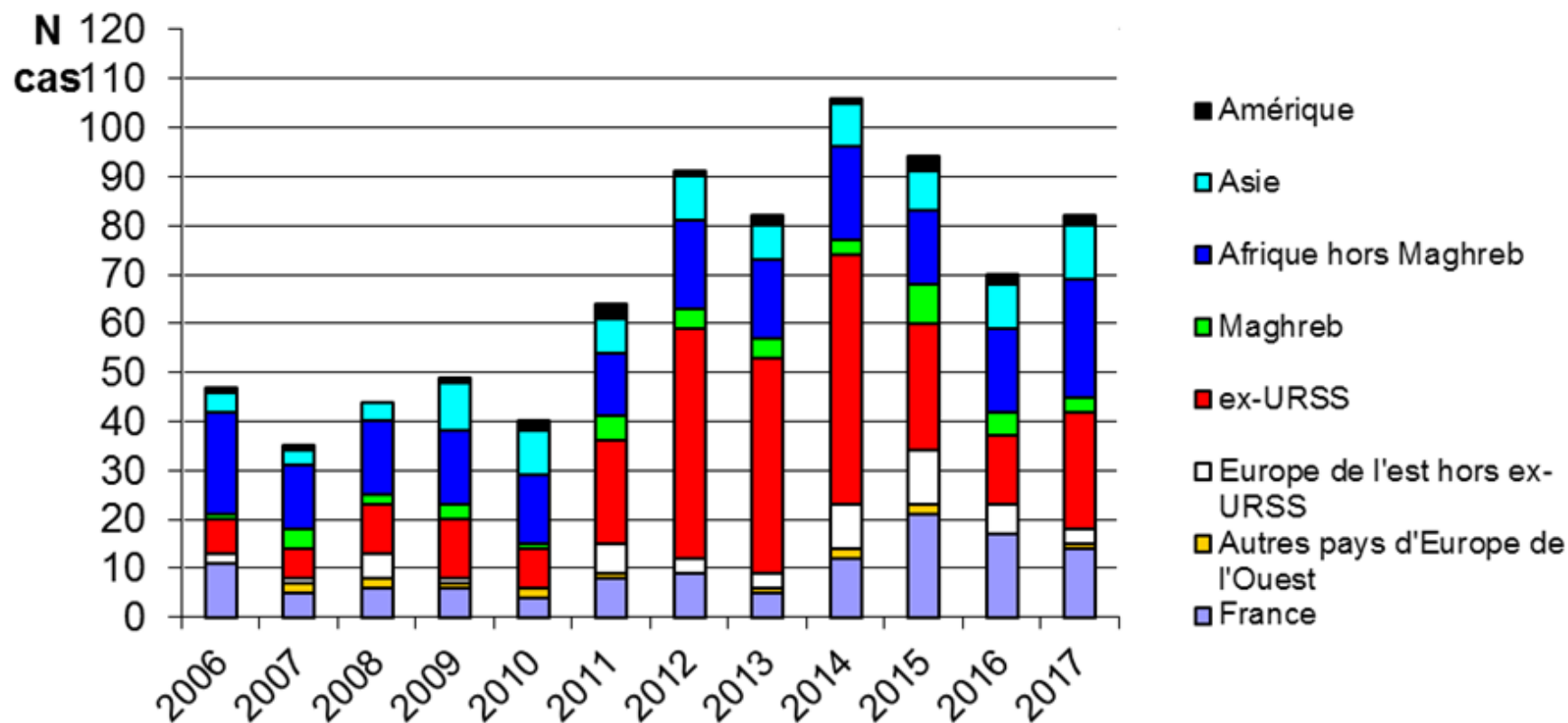
Evolution nombre MDR et XDR en France



N cas MDR
x2 depuis
2012



Cas MDR en France selon pays de naissance



Pays de naissance divers
XDR, ex-URSS++

Région	N souches reçues en			
	2014	2015	2016	2017
Auvergne, Rhône-Alpes	13	11	5	5
Bourgogne, Franche-Comté	2	0	1	
Bretagne		2	2	3
Centre-Val-de-Loire	2	1	1	3
Corse	1	1		
Grand-Est	5	3	4	2
Guadeloupe				
Guyane				
Hauts-de-France	8	6	4	4
Ile-de-France	58	48	32	41
La Réunion	2			1
Martinique				
Mayotte				
Normandie	6	3	3	4
Nouvelle-Aquitaine	2	11	6	6
Nouvelle Calédonie				1
Occitanie	7	5	2	3
Pays de la Loire		4	2	3
Polynésie Française			1	4
Provence-Alpes-Côte d'Azur	6	3	8	2
Total	112	98	71	82

50% des cas
en Ile-de-France
(5% Hauts-de-
France)

Résistance aux nouveaux antituberculeux?

- Pang, AAC 2017
- Chine, souches XDR

Antimicrobial agent	No. of strains with MIC (mg/liter) of:											Breakpoint MIC for resistance (mg/liter)	No. (%) of resistant strains
	≤0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32		
MFX	0	0	2	1	5	13	27	29	10	3	0	0.5	82 (91.1)
GAT	0	0	2	2	10	13	31	13	1	0	0	0.5	78 (84.1)
LZD	0	0	6	35	40	4	0	1	1	2	1	1.0	5 (5.6)
CLO	0	13	28	34	7	3	4	1	0	0	0	1.0	5 (5.6)
BDQ	81	2	3	1	3	0	0	0	0	0	0	0.25	3 (3.3)
DMD	86	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3	0.125	4 (4.4)

Déjà des souches résistantes

Résistance à la bédaquiline en France

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 = sélection par autre molécule???

Diagnostic génotypique

HCSP



2.4 - Stratégie recommandée

Pour faire, en France, le diagnostic de tuberculose MDR avec efficacité et pertinence, la stratégie recommandée est la suivante (Fig. 2 et 3).

- **Tout nouveau patient pour lequel les prélèvements ont un résultat d'examen microscopique positif (M+), ou pour lequel l'examen microscopique est négatif mais la culture positive, doit bénéficier :**
 - a) **d'un test moléculaire** confirmant qu'il s'agit bien d'une mycobactérie du complexe *tuberculosis* (PCR *M. tuberculosis* complex) **et**
 - b) **d'une recherche de mutations du gène rpoB conférant la résistance à la rifampicine.** Cette recherche peut être utilement couplée à la recherche de mutations conférant la résistance à l'isoniazide. **Le résultat de ces tests doit pouvoir être disponible dans un délai maximal de 72 heures.**

Séquençage génome complet

- Shea, JCM 2017
- 608 MTBC souches,
 - 146 en validation rétrospective
 - 462 prospectivement
 - Valeur prédictive résistance 93%
 - Valeur prédictive sensibilité 96%
 - Rendu
 - 9 jours avant antibiogramme liquide 1ère ligne
 - 32 jours avant antibiogramme liquide 2nde ligne

Plus rapide et presque aussi bien que le phénotype

Séquençage génome complet

- Papaventsis, CMI 2017 : revue littérature

Table 1

Drugs tested in the reports [4–7,12,14,22–35], genes associated with drug resistance and whole genome sequencing performance characteristics^a

Drug	No of studies	No of strains	Genes and other relevant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> genome regions	Sensitivity, % (range)		Specificity, % (range)	
				Low	High	Low	High
Rifampicin	19	6286	<i>rpoB</i> , <i>rpoA</i> , <i>rpoC</i>	89.2	100.0	66.7	100.0
Isoniazid	19	5800	<i>katG</i> , <i>inhA</i> , <i>oxyR-ahpC</i> , <i>fpbC</i> , <i>Rv1592C</i> , <i>Rv1772</i> , <i>Rv2242</i> , <i>fabD</i> , <i>fabG1</i> , <i>kasA</i> , <i>accD</i> , <i>oxyR</i> , <i>ndh</i> , <i>fadE24</i> , <i>nat</i> , <i>kasA</i> , <i>mabA</i> , <i>p_inhA</i> , <i>accD6</i> , <i>efpA</i>	90.0	100.0	83.3	100.0
Ethambutol	17	6059	<i>embA</i> , <i>embB</i> , <i>embC</i> , <i>embR</i> , <i>iniA</i> , <i>iniB</i> , <i>iniC</i> , <i>Rv3124</i> , <i>manB</i> , <i>PPE49</i> , <i>rmID</i> , <i>manB</i>	71.4	100.0	15.4	95.8
Pyrazinamide	13	6130	<i>pncA</i> , <i>p_pncA</i> , <i>rpsA</i> , <i>panD</i>	43.2	100.0	66.7	100.0
Streptomycin	16	3953	<i>rpsL</i> , <i>rrs</i> , <i>gidB</i>	57.1	100.0	40.0	100.0
Amikacin ^b	8	1471	<i>rrs</i> , <i>eis</i> , <i>gidB</i> , <i>tlyA</i>	80.0	100.0	50.0	100.0
Capreomycin ^b	8	1553	<i>rrs</i> , <i>eis</i> , <i>gidB</i> , <i>tlyA</i>	60.7	100.0	13.7	100.0
Kanamycin ^b	7	1289	<i>rrs</i> , <i>eis</i> , <i>tlyA</i>	75.0	100.0	0	100.0
Injectable drugs ^d	4	518	<i>rrs</i> , <i>eis</i> , <i>gidB</i> , <i>tlyA</i>	37.0	100.0	50.0	100.0
Ciprofloxacin	1	300	<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i>	100.0	100.0	98.9	98.9
Ofloxacin ^c	6	1564	<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i>	80.0	100.0	80.0	100.0
Moxifloxacin ^c	3	1318	<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i>	60.0	90.9	68.7	100.0
Levofloxacin ^c	-	—	<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i>	—	—	—	—
Gatifloxacin ^c	-	—	<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i>	—	—	—	—
Fluoroquinolones ^e	9	504	<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i>	89.2	100.0	100.0	100.0
Ethionamide	8	867	<i>ethA</i> , <i>ethR</i> , <i>p_inhA</i> , <i>inhA</i> , <i>fabG1</i>	16.7	100.0	50.0	100.0
Prothionamide	3	502	<i>p_ethA</i> , <i>ethA</i>	40.0	100.0	29.4	80.0
Rifabutin	1	2	<i>rpoC</i>	100.0	100.0	—	—
Para-aminosalicylic acid ^f	1	11	<i>thyA</i> , <i>folC</i> , <i>ribB</i>	75.0	75.0	100.0	100.0
Trimethoprim/sulfamethoxazole	1	2	<i>dfrA</i>	—	—	100.0	100.0
Minocycline	1	2	<i>whiB7</i>	100.0	100.0	100.0	100.0
Linezolid	2	5	<i>Rrl</i> , <i>rplC</i>	—	—	100.0	100.0
Bedaquiline	—	—	<i>Rv0678</i>	—	—	—	—
Clofazimine	—	—	<i>Rv0678</i>	—	—	—	—

Performances très hétérogènes, besoin de standardisation

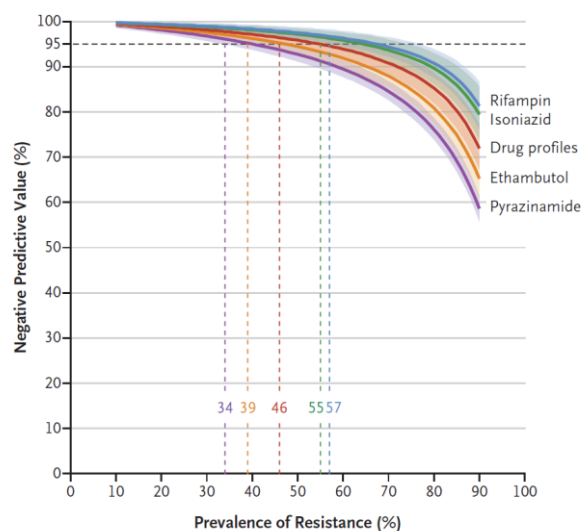
ORIGINAL ARTICLE

Prediction of Susceptibility to First-Line Tuberculosis Drugs by DNA Sequencing

The CRyPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project

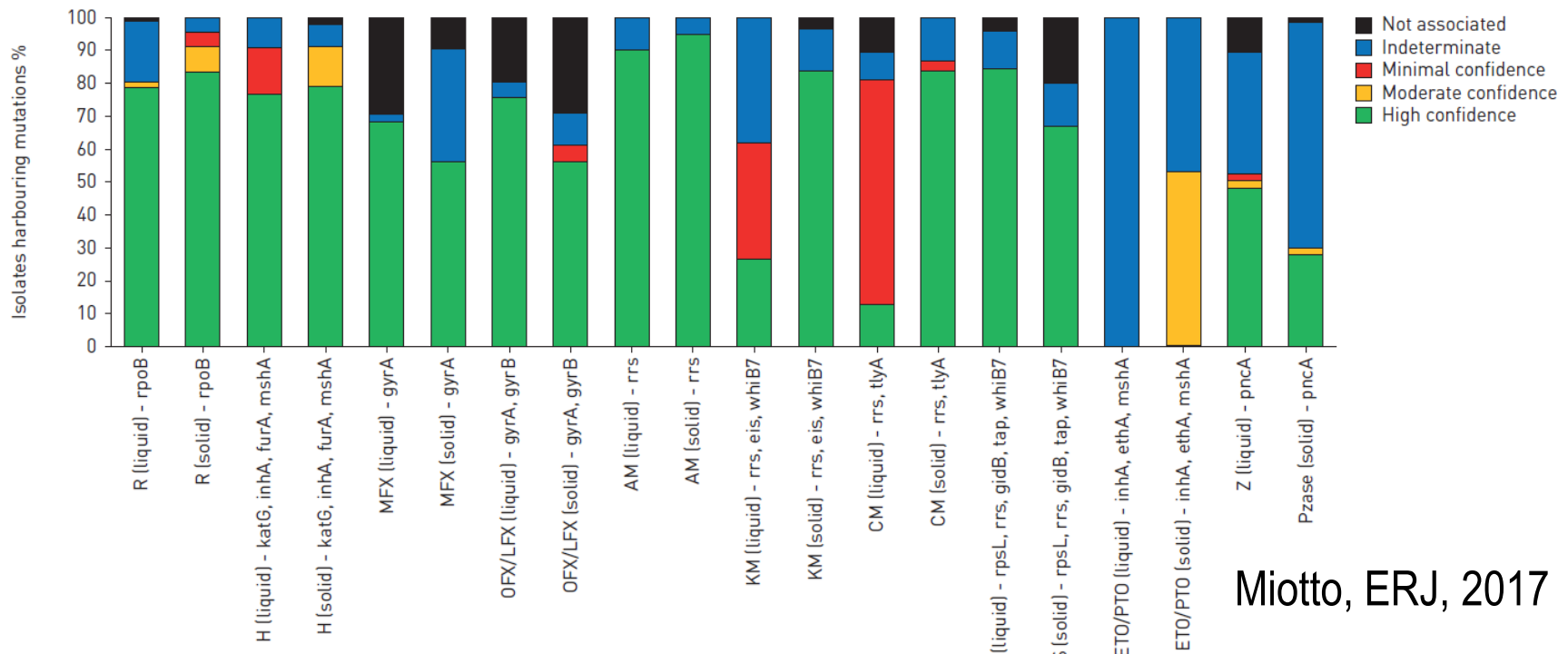
- Environ 10 000 génomes de *M. tuberculosis*
- Performances séquençage génome complet pour détection résistance et sensibilité :

	Isoniazide	Rifampicine	Ethambutol	Pyrazinamide
Détection résistance	97%	98%	95%	91%
Détection sensibilité	99%	99%	94%	97%



Bonne prédiction sensibilité y compris
en cas de forte prévalence de
résistance

A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*

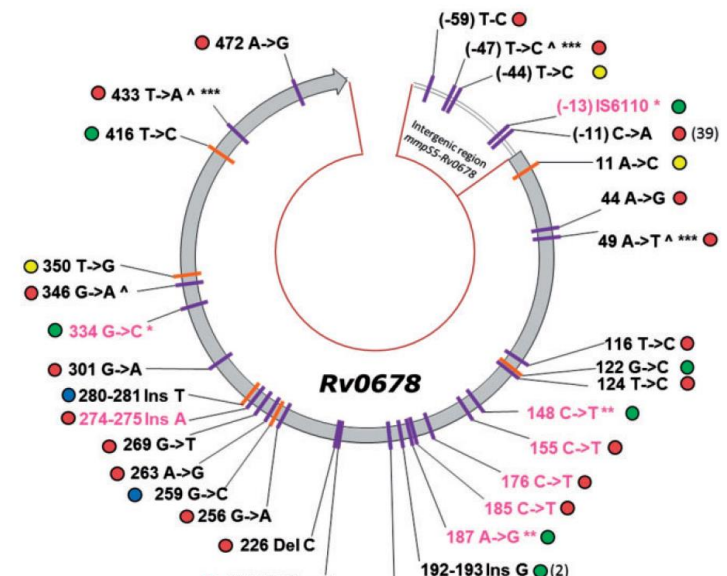


Miotto, ERJ, 2017

- % souches R avec mutations considérées comme responsable de la résistance varie de 0 à 90%
 - Impact également du test phénotypique utilisé

Toutes les mutations sont-elles responsables de résistance?

- 6% des souches MDR mutées Rv0678
- CMIs bédaciline MICs
 - hautes(> 0.24 mg/L, n = 8)
 - normales (0.03-0.24 mg/L, n = 11)
 - Basses (< 0.03 mg/L, n = 4)



Villellas, JAC, 2017

Mutation $\neq$ Résistance

Conclusion

- TB MDR = enjeu de santé publique international
 - Mortalité augmente avec résistance
 - Dépistage *rpoB* systématique
 - Génomique en plein essor, pas encore routinière
 - Les nouvelles molécules seront un salut...
- ou un répit de courte durée selon la façon dont on les utilise