



Tuberculose mono résistante à l'isoniazide: un sujet important en France?

Marwa BACHIR
CHU Tenon, Paris

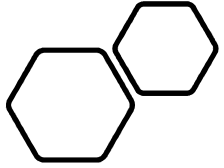
Journée nationale tuberculose 2022



- TB H-R: Résistance à l'isoniazide (H) **ET** sensibilité à la rifampicine (R)
- Forme la plus fréquente de tuberculose résistante

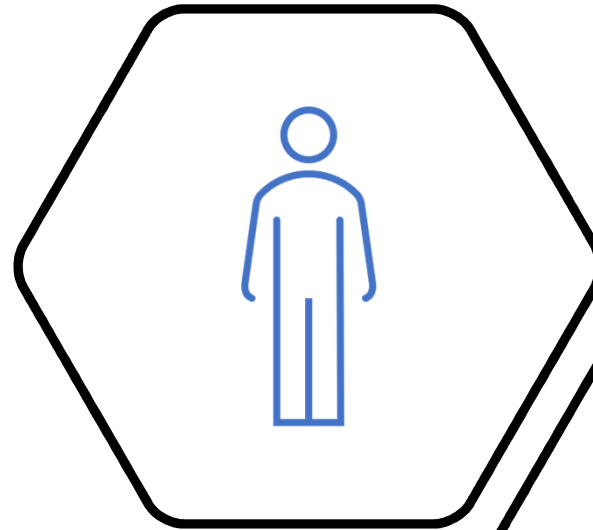
Incidence de résistance primaire (nombre absolu et taux)

	TB MDR	TB H-R	
Monde <i>WHO global report 2020</i>	3,3% (2,3 – 4,3)	11% (6,5 – 15)	X 3,3
France <i>CNR MyRMA Rapport d'Activité pour l'année 2018</i>	1,6%	6,6%	X 4

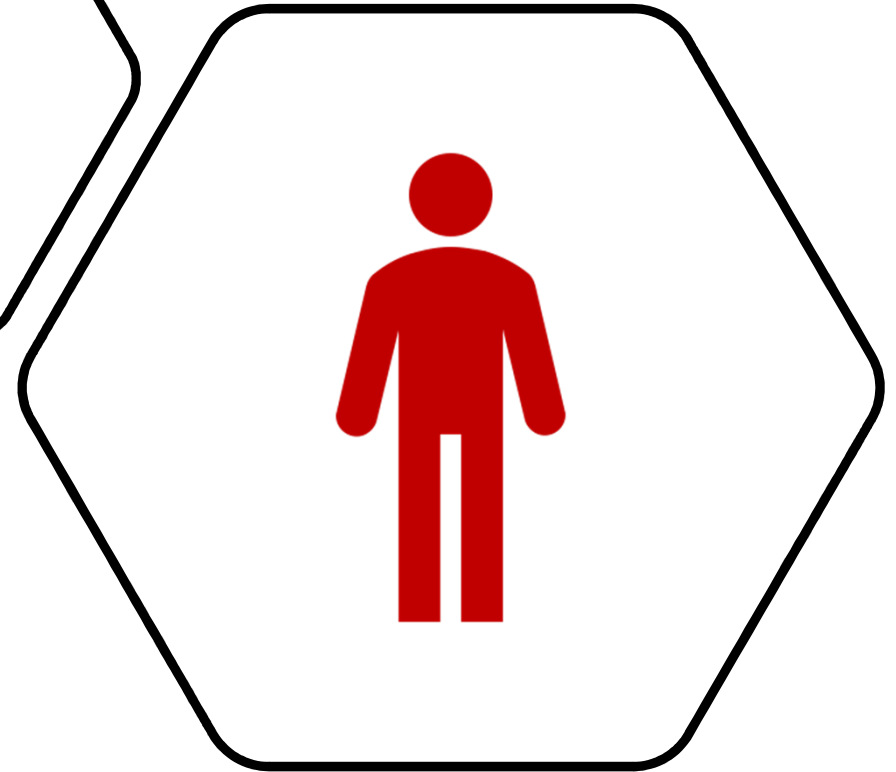


Nombre de cas
annuel en France

- MDR
- INH-R



50-70



300

Plus fréquente mais aussi...

Sur-risque d'échec thérapeutique

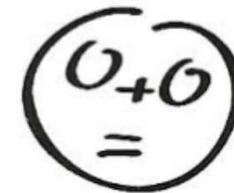
Évolution vers multirésistance

	TB H-R	TB multisensible
Echec ou rechute	15% (12-18)	4% (3-5)
Acquisition nouvelles résistances	3.6% (2-5) dont 96 % de MDR	0.6% (0.3-0.9) dont 32% de MDR

X 4

X 17

Données françaises ?



Etude TB H-R en 2019

Objectif principal:

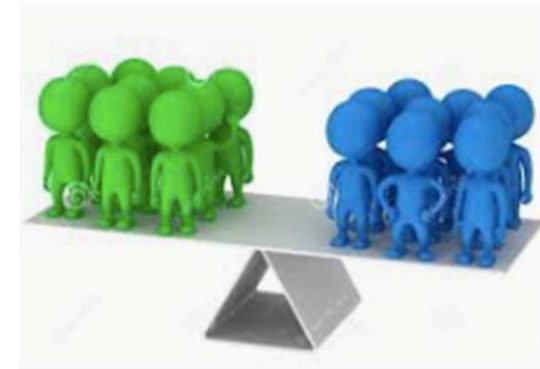
Caractériser les déterminants de la TB H-R en France

Objectif secondaire:

Décrire sa prise en charge diagnostique et thérapeutique

Etude TB H-R

design de l'étude et population



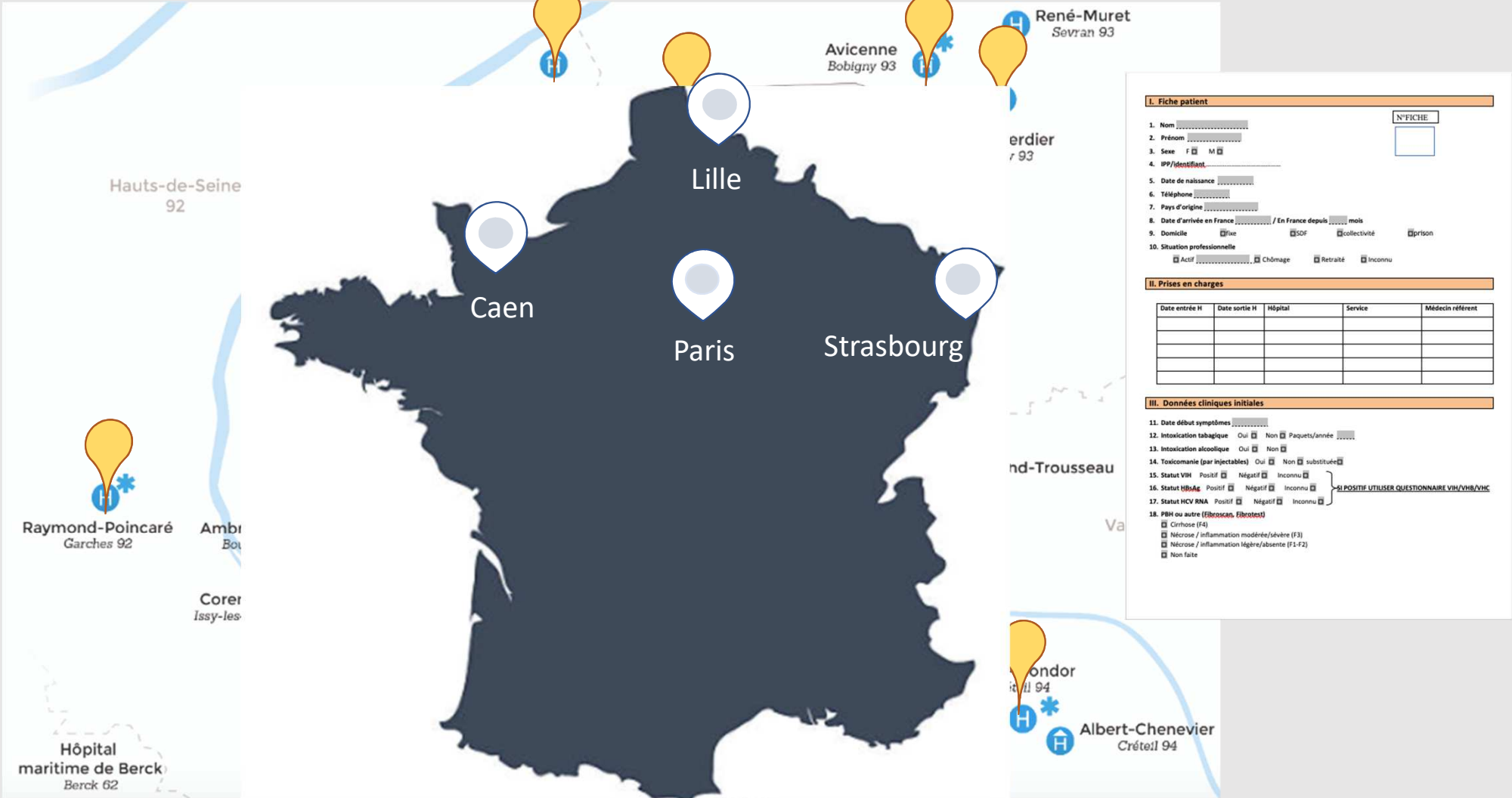
- Etude française, rétrospective , multicentrique, « cas-témoins »
- Population: Tuberculoses confirmées par **culture positive à *M.tuberculosis*** - 2016/2017
- Réseau **AZAY**-mycobactéries des **LABORATOIRES DE CHU** **CNR MyRMA**

Cas	Témoins
Résistance à l'isoniazide ET Sensibilité à la rifampicine	Sensibilité à l'isoniazide ET Sensibilité à la rifampicine
	tirés au sort dans chaque centre

- 80 « cas » - 80 « témoins »
(puissance > 80%; risque alpha = 5% test unilatéral, variable « *naissance en France* »)

Bachir et al. Int J Infect Dis. 2021

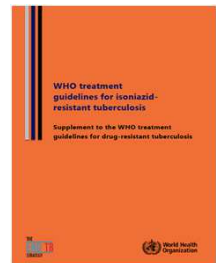
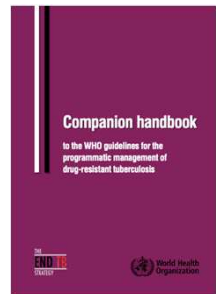
Etude TB H-R



Etude TB H-R

définition d'un traitement adéquat

- **PROBLEME**: référentiels multiples, absence de consensus
- Définition de traitement adéquat pour les « cas »:
 - **Définition OMS 2014**:
 - Prolongation du traitement par éthambutol (E) et pyrazinamide (Z)
 - **Définition OMS 2018**:
 - Ajout de fluoroquinolone (FQ) \geq 30 jours
- Traitement adéquat pour les « témoins »: **Quadrithérapie standard (HREZ)**



Etude TB H-R

Résultats

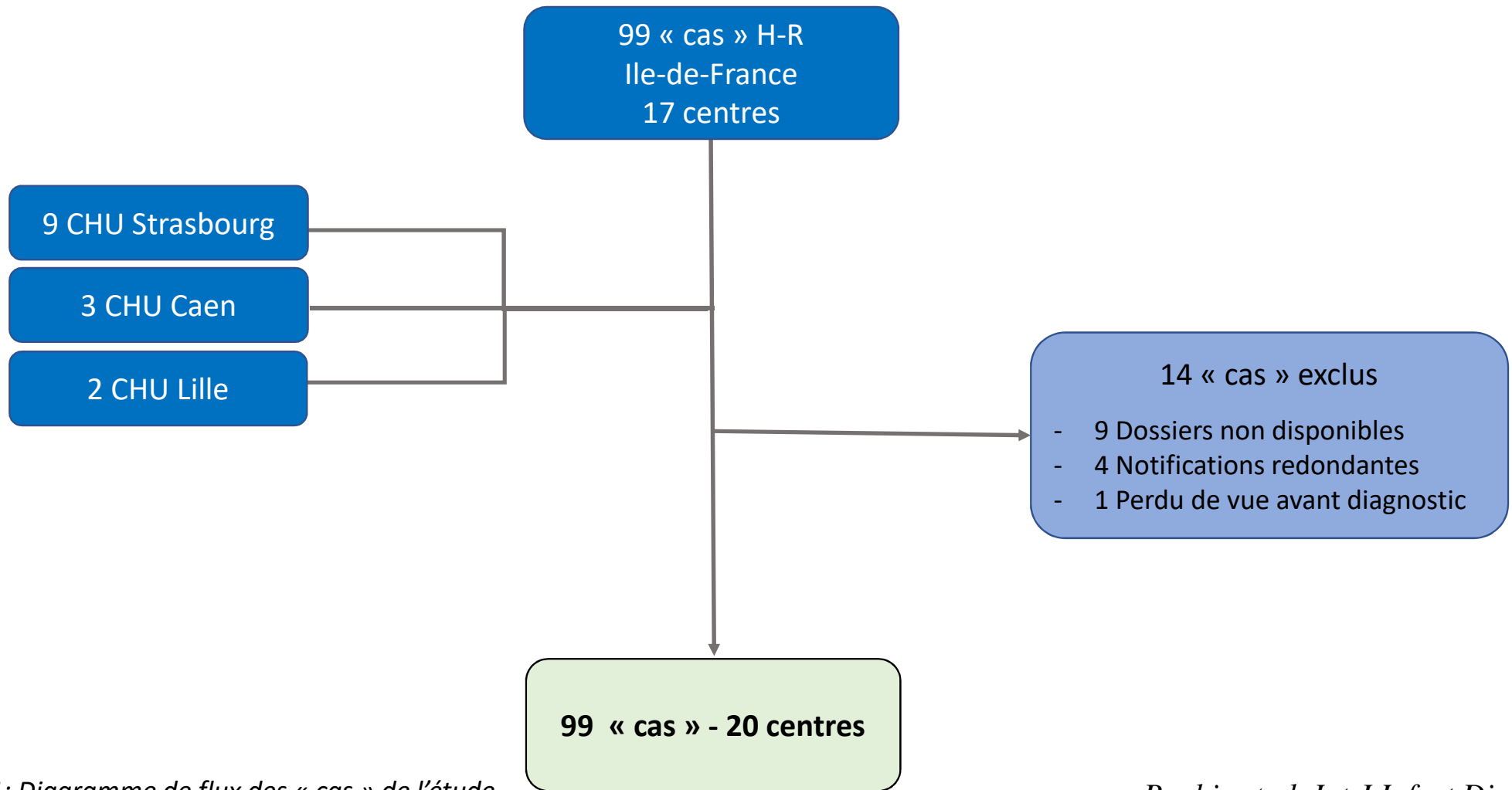
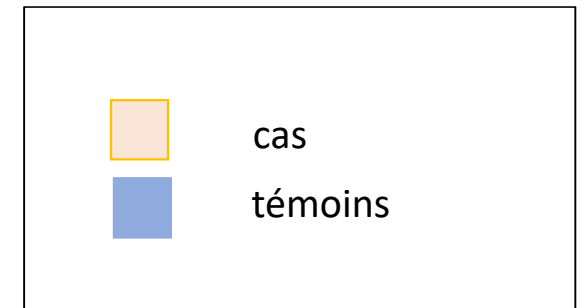
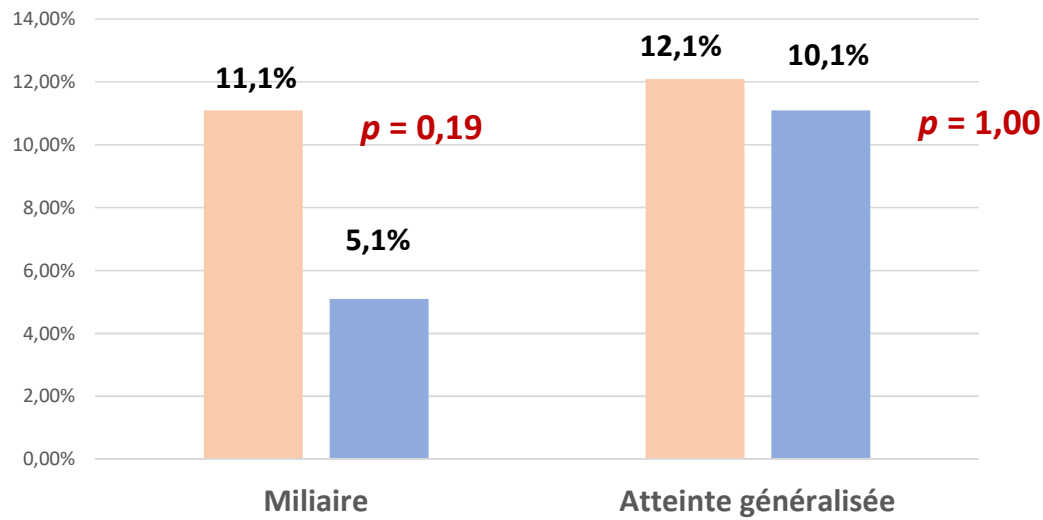
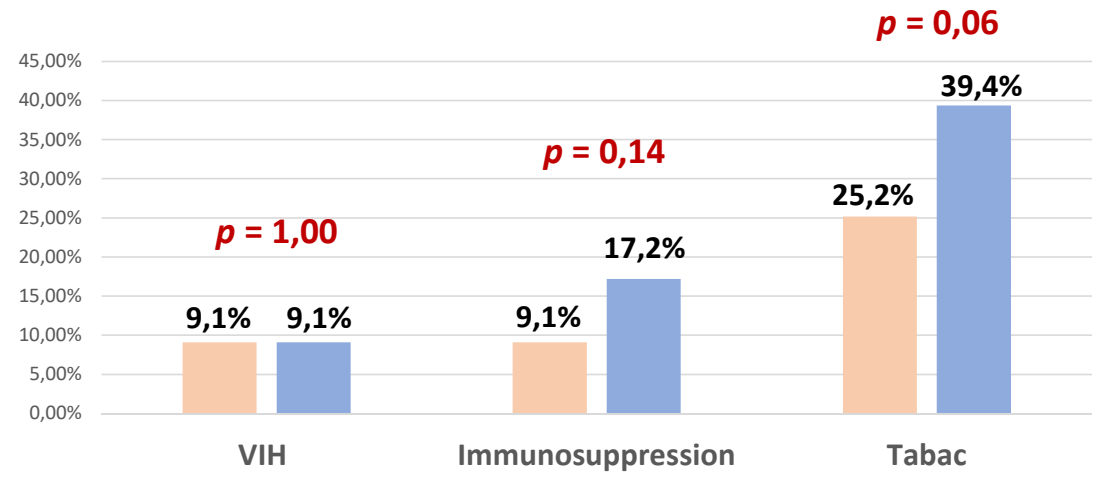
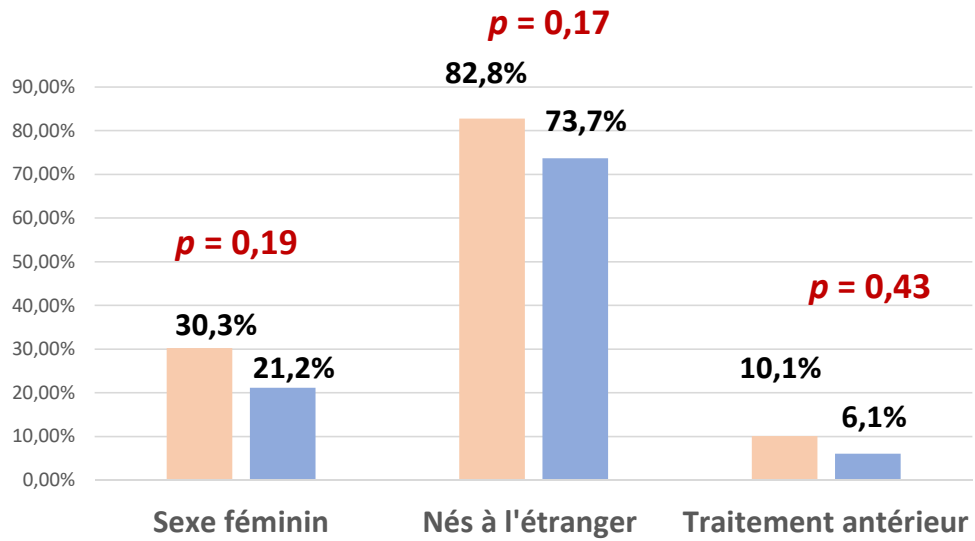


Figure 1: Diagramme de flux des « cas » de l'étude



Caractéristiques associées à INH-R

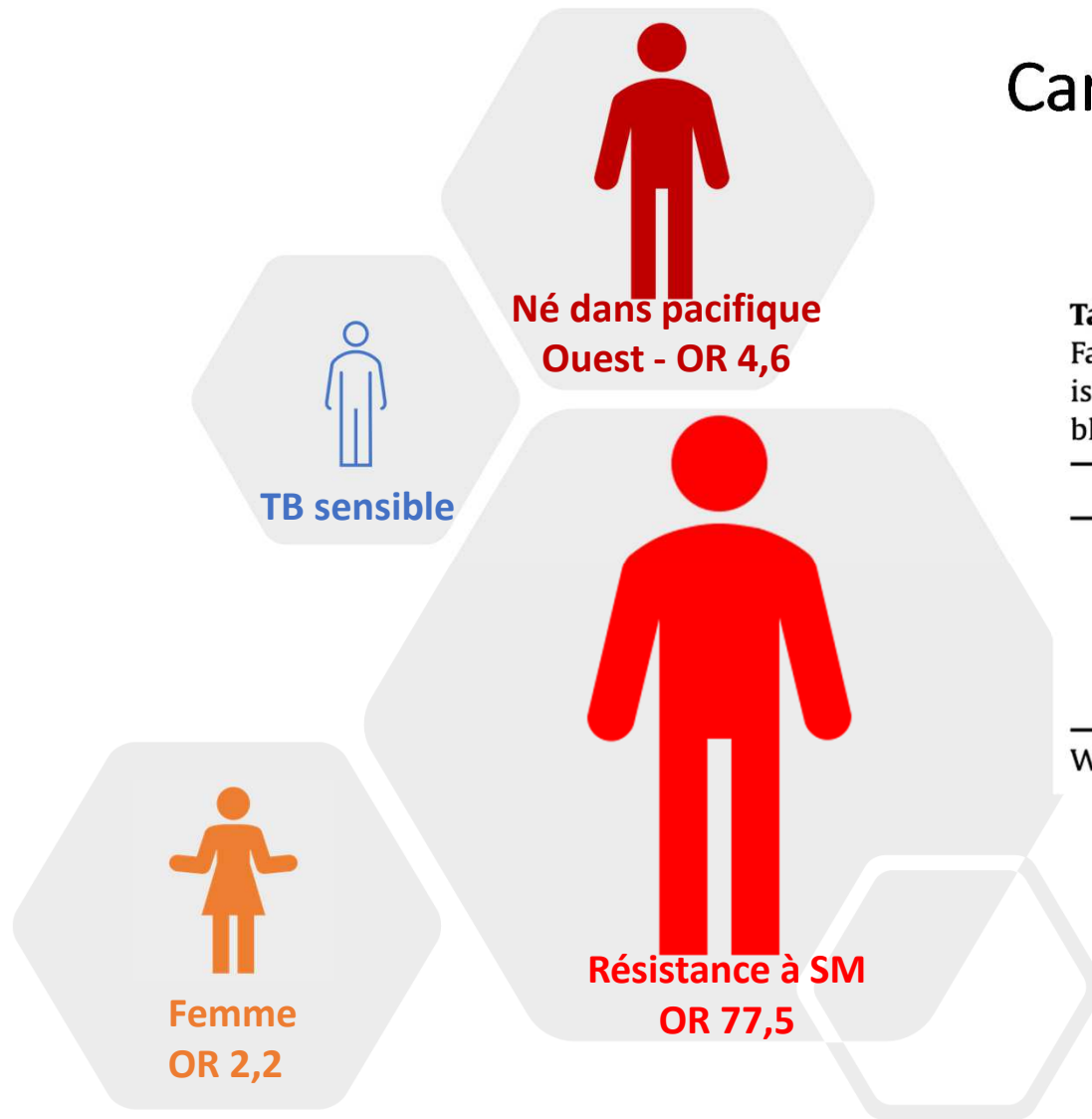


Table 2

Factors associated with isoniazid-monoresistance among 99 case-patients with isoniazid-monoresistant tuberculosis and 99 control-patients with drug-susceptible tuberculosis: multivariable logistic regression.

Explicative variable	OR (95% CI)	P
Sex (female)	2.2 [1.002–4.7]	0.05
Birth in WHO West Pacific Region	4.6 [1.1–18.7]	0.03
Psychiatric troubles	0.0	0.99
Miliary tuberculosis	3.2 [0.9–10.7]	0.07
Resistance to streptomycin	77.5 [10.1–594.4]	<0.001

WHO = World Health Organization; OR = odds ratio.

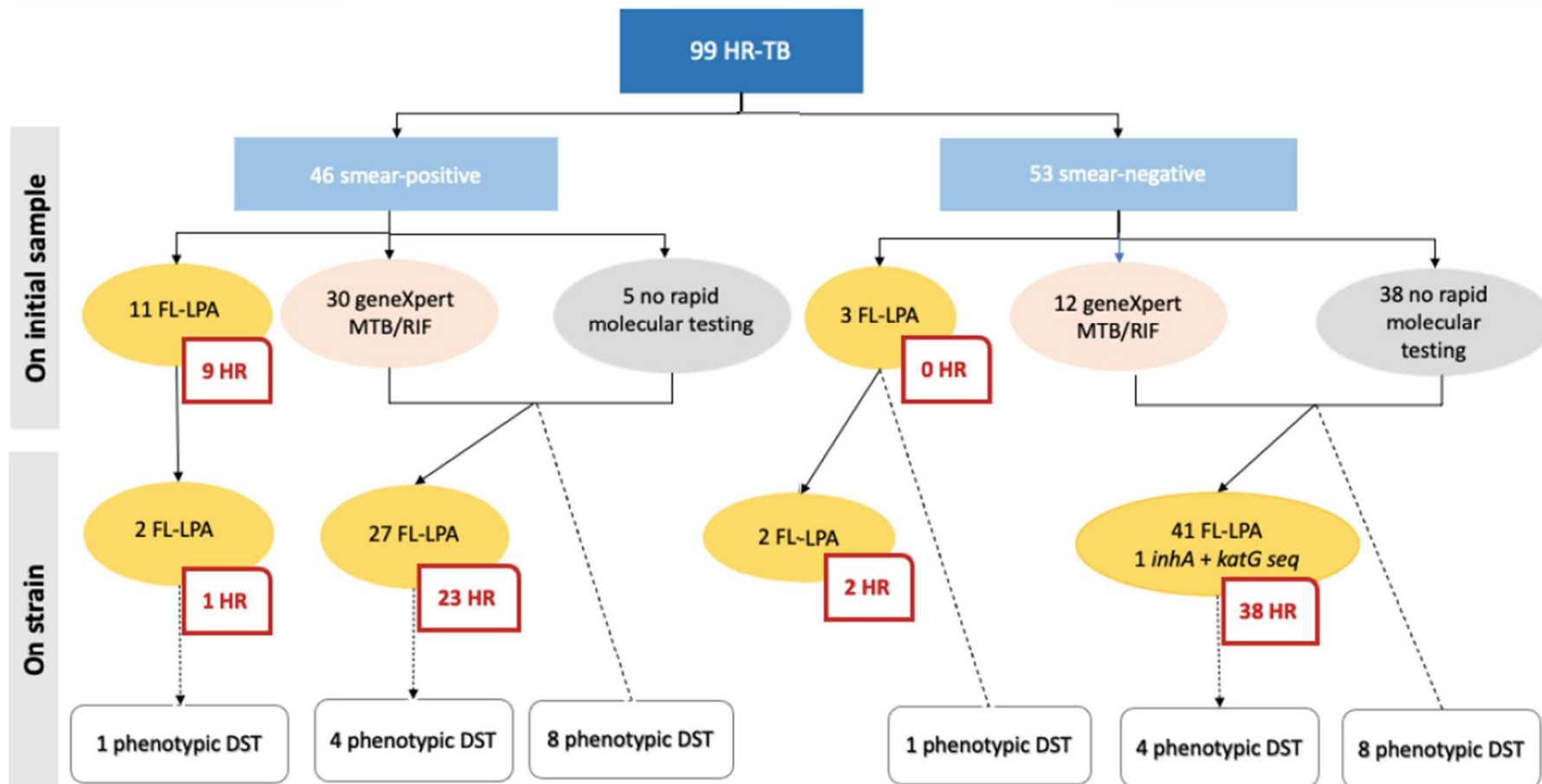


Figure 1: Microbiological diagnosis of isoniazid resistance among all isoniazid-mono-resistant tuberculosis patients.
 FL-LPA=First-Line Line Probe Assay (Hain GenoType MTBDRplus). DST: Drug Susceptibility Testing.
 HR=diagnosis of isoniazid resistance. *inhA* + *katG* seq= *inhA* and *katG* genes sequencing.

Time to adequate treatment according to implementation of FL-LPA sample

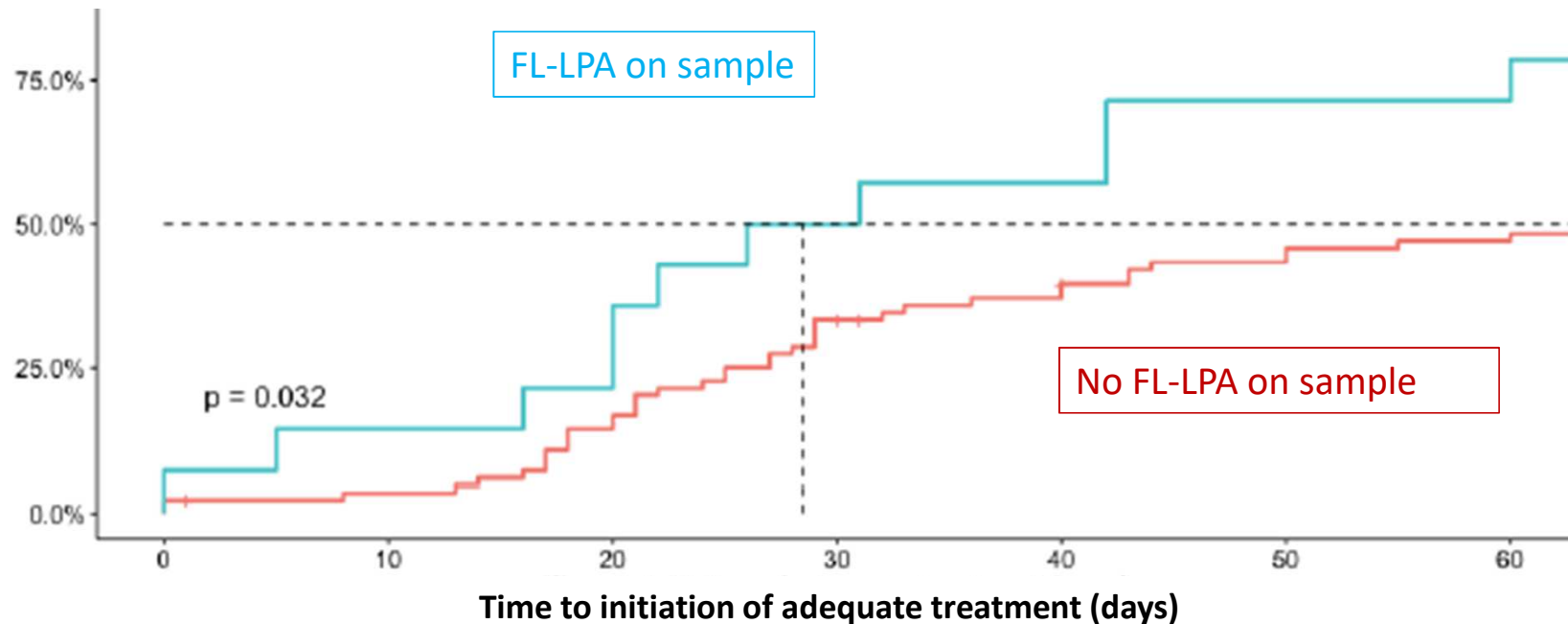


Figure 2: Reversed Kaplan-Meier curve showing time to adequate treatment according to availability of a first-line line probe assay on the initial sample among isoniazid-resistant patients (N=99) ($p=0.032$ with log-rank test). Time to treatment adaptation starts at tuberculosis diagnosis. The blue curve represents patients for whom first-line line probe assay was performed on initial sample (N=14), the red curve those who had no first-line line probe assay performed on initial sample (N=85). Discontinued lines represent median time to adequate treatment for both groups.

Etude TB – HR

Conclusion – Perspectives



- **Trois facteurs** associés à la monorésistance à l'isoniazide en France:
 - Sexe féminin (OR=2,2)
 - Naissance en région Ouest-Pacifique (OR=4,6)
 - Résistance à la streptomycine (OR=77,5)
- **INSUFFISANTS** pour détecter les sujets à risque de TB H-R
 - ⇒ nécessité de **dépistage SYSTEMATIQUE** et **PRECOCE** de la résistance à l'isoniazide
 - ⇒ **Bandelette *MTBDRplus*** sur prélèvement initial EM+
- **OPTIMISATION** du délai d'adaptation thérapeutique

CNR-MyRMA



Merci de votre attention !