

## Existe-t-il des paramètres microbiologiques pouvant prédire les rechutes après un traitement pour une tuberculose ?

Environ 5 % des patients traités pour une tuberculose (sensibilité normale aux anti-TB) présentent une rechute après 6 mois de traitement, et 20 %, après 4 mois, y compris si le régime inclut une fluoroquinolone (FQ). À ce jour, toutes les études ayant évalué des régimes thérapeutiques plus courts se sont soldées par des échecs.

Les auteurs de cette étude (1) font l'hypothèse que les souches considérées comme sensibles aux anti-TB ont des niveaux de sensibilité variables qui pourraient expliquer ces rechutes. Ainsi, un isolat jugé sensible, mais proche du niveau critique de résistance pourrait être un facteur favorisant la rechute.

Les auteurs ont donc déterminé différents niveaux de concentration minimale inhibitrice pour l'isoniazide (INH) et la rifampicine (RFP) selon les valeurs critiques retenues par l'OMS, à savoir 0,1 µg/ml pour l'INH et 1 µg/ml pour la RFP. Ces analyses ont été combinées avec les données cliniques, radiologiques et biologiques pour définir des facteurs de rechute au traitement chez les patients ayant reçu 4 mois de traitement au cours de l'étude DMID 01.009. Entre avril 1995 et février 2001, le consortium du Centers for Disease Control and Prevention sur la tuberculose a mis en place l'étude 22 qui a inclus 1 004 adultes ayant une tuberculose pulmonaire (tous étaient VIH négatif). L'ensemble des patients a reçu 8 semaines de quadrithérapie (INH, RFP, éthambutol [EMB], pyrazinamide [PZA]), puis a été randomisé pour recevoir soit de la RFP 1 fois par semaine + INH, soit RFP 2 fois par semaine + INH pour une durée de 16 semaines. Les patients étaient suivis pendant 24 mois après la fin du traitement. Cinquante-quatre patients ont présenté une rechute et ont pu être comparés à un groupe de patients (randomisés) n'ayant pas rechuté. L'ensemble des souches était disponible pour ces patients.

Parallèlement, entre avril 2002 et décembre 2008, au cours d'une étude réalisée en Amérique du Sud, 394 patients ont reçu une quadrithérapie pendant 2 mois, puis 2 mois de traitement pour les patients dont les cultures étaient négatives à 2 mois.

Treize patients dans le groupe "4 mois de traitement" ont rechuté et, là encore, l'ensemble des souches a pu être étudié.

L'étude de la sensibilité se faisait avec le VersaTREK®, avec pour l'INH, les concentrations testées (0,013 ; 0,016 ; 0,020 ; 0,025 ; 0,031 ; 0,040 ; 0,050 ; 0,063) et pour la RFP (0,016 ; 0,022 ; 0,031 ; 0,044 ; 0,063 ; 0,088 ; 0,125).

Les auteurs ont ensuite réalisé une analyse par régression logistique pour déterminer des ratios prédictifs de rechutes.

Les résultats montrent que sur les 1 004 patients inclus dans l'étude 22, 803 l'ont complétée. Onze ont présenté un échec clinique ou microbiologique et 63 ont eu une rechute confirmée sur le plan bactériologique.

Les caractéristiques à l'inclusion associées à un risque de rechute étaient : un amaigrissement supérieur à 10 % par rapport au poids idéal, la présence d'une caverne, l'atteinte bilatérale sur la radiographie, des cultures toujours positives après 8 semaines de traitement.

L'étude des CMI et du risque de rechute montre pour l'INH les valeurs de  $0,0334 \pm 0,0085$  µg/ml pour les patients rechuteurs versus  $0,0286 \pm 0,0092$  µg/ml pour les non-rechuteurs ce qui représente un risque relatif de rechute de 1,17 (IC<sub>95</sub> [1,0-1,33 ; p = 0,02]). Pour la RFP, les valeurs sont les suivantes  $0,069 \pm 0,0276$  µg/ml en cas de rechute versus  $0,0453 \pm 0,0223$  en cas de guérison, soit un RR de 1,53 (IC<sub>95</sub> : 1,27-1,86 ; p < 0,001).

J.L. Meynard (hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris)

### Commentaire

Des valeurs élevées de CMI près du point critique restent associées à un risque de rechute en analyse multivariée.

Cette étude montre que :

- les "caractéristiques microbiologiques" de *M. tuberculosis* sont aussi importantes que les facteurs cliniques pour expliquer les rechutes au cours du traitement de la tuberculose ;
- l'étude des CMI pourrait permettre de sélectionner les patients pouvant bénéficier d'un traitement court ou, a contrario, prolongé si elles sont proches des valeurs critiques.

### Référence bibliographique

1. Colangeli R, Jedrey H, Kim S et al. Bacterial factors that predict relapse after tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2018;379:823-33.

J.L. Meynard déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Quel est l'impact des concentrations d'antituberculeux sur le délai de négativation des cultures ?

La tuberculose est responsable de plus de 10 millions de cas en 2015 dans le monde, associée à 1,5 million de décès, parmi lesquels on dénombre 400 000 personnes infectées par le VIH. La négativation des cultures de crachats est impérative pour assurer la guérison et l'absence de transmission. Malheureusement, on considère que près de 50 % des patients sont encore bacillifères à 1 mois, et 20 %, à 2 mois. Certaines études ont même démontré que le fait d'être bacillifère après 2 mois de traitement est prédictif de l'échec du traitement et de la rechute, mais ce point ne fait cependant pas consensus car d'autres études n'ont pas permis d'arriver aux mêmes conclusions.

Malgré cette absence de données de certitude, le résultat de la culture à M2 est utilisé pour monitorer la réponse au traitement. Ainsi, un retard à la négativation des cultures a été démontré en cas d'un important inoculum à l'initiation du traitement, de cavernes ou d'une résistance au traitement.

L'activité de la rifampicine et de l'isoniazide est "concentration dépendante", permettant une décroissance très significative de l'inoculum lors des premiers jours de traitement. Certains travaux ont démontré la possibilité de faibles concentrations d'antituberculeux au cours des traitements antituberculeux, mais la relation avec la négativation des cultures et la guérison sont discordantes.

Le but de cette étude (1) est de déterminer s'il existe une association entre les concentrations d'antituberculeux et le délai de négativation des cultures de crachats. Il s'agit d'une étude prospective réalisée en Ouganda, entre mai 2013 et novembre 2015.

Les patients présentant une co-infection tuberculose pulmonaire bacillifère et infection par le VIH étaient susceptibles d'être inclus. Les antituberculeux étaient dosés à 0, 1, 2 et 4 heures après la prise à 2, 8 et 24 semaines de traitement. Les examens de crachats étaient réalisés à chaque visite. Un repas standardisé était donné après le prélèvement de T1. Le traitement antirétroviral utilisé était l'association TDF-3TC-EFV, débuté 2 semaines après le diagnostic de tuberculose. Le traitement antituberculeux était prescrit et utilisé selon les recommandations de l'OMS.

Deux cent quatre-vingt-quatorze patients ont été *screenés*, 268, inclus, et 227, analysés. Les concentrations globales médianes et Cmax d'INH et de RFP étaient inférieures aux limites inférieures de référence (2,23 mg/l [IQR : 1,57-3,03] et 7,07 mg/l [IQR : 8,22-8,95 mg/l]) respectivement, alors que les concentrations globales et Cmax de l'EMB et du PZA étaient normales. La proportion de patients avec des concentrations d'INH et de RFP inférieures aux valeurs de référence étaient de 190/227 pour l'INH (84 %), 176/227 (78 %) pour la RFP. De façon significative, on retrouvait plus souvent des concentrations basses chez les patients de sexe masculin. Il n'a pas été trouvé d'association entre les Cmax de RFP et d'INH, avec l'IMC et l'âge.

Les patients avec des concentrations basses d'INH et de RFP étaient plus à risque de ne pas négativer leur culture avant la fin du traitement (HR : 0,54 (IC<sub>95</sub> : 0,37-0,77 ; p = 0,001). Les patients pour lesquels les concentrations (AUC) de RFP et INH étaient dans le quartile supérieur avaient 2 fois plus de chance de négativer leur culture par rapport à ceux se situant dans le dernier quartile. En analyse par régression logistique, les patients avec des concentrations de RFP et d'INH basses et de poids inférieur à 55 kg étaient ceux pour lesquels l'issue du traitement était le plus à risque d'être défavorable.

Parmi les 227 patients analysés, 158 (70 %) ont été guéris, 10 (4,4 %) ont eu un échec de traitement et 17 (7,5 %) ont été perdus de vue.

Les auteurs concluent à l'association entre les concentrations et la guérison, mais un certain nombre de points méritent d'être soulignés :

- bien que près de 80 % des patients aient des concentrations considérées comme basses, seuls 4,4 % présentent un échec clinique ;
- les auteurs ne disposent pas des CMI des souches ;
- les concentrations mesurées ne représentent pas la forme libre considérée comme active.

J.L. Meynard (hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris)

### Commentaire

Au total, cette étude ouvre des perspectives de discussions intéressantes, mais il est difficile aujourd'hui, en se basant sur ces données, d'affirmer qu'il y a un impact significatif systématique des concentrations d'INH et de RFP sur l'évolution clinique. Il convient de trouver un seuil véritablement discriminant.

### Référence bibliographique

1. Sekaggya-Wiltshire C, von Braun A, Lamorde M et al. Delayed Sputum culture conversion in tuberculosis-human immunodeficiency virus coinfecting patients with low Isoniazid and Rifampicin concentrations. Clin Inf Dis 2018;67:708-16.

J.L. Meynard déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.