

41^e

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



Dépasser la résistance aux antituberculeux

Thomas MAITRE (MD, PhD)

Pneumologie - AP-HP, Sorbonne Université - Hôpital Tenon

Cimi Paris, Inserm U1135, Sorbonne Université

thomas.maitre@aphp.fr



The Survival of Sputum-Positive Consumptives*

STUDY OF 1,192 CASES IN A COUNTY BOROUGH BETWEEN 1914 AND 1940

BY WILLIAM H. TATTERSALL

From the Tuberculosis Service of Reading County Borough

Part II (Continued from p. 96)

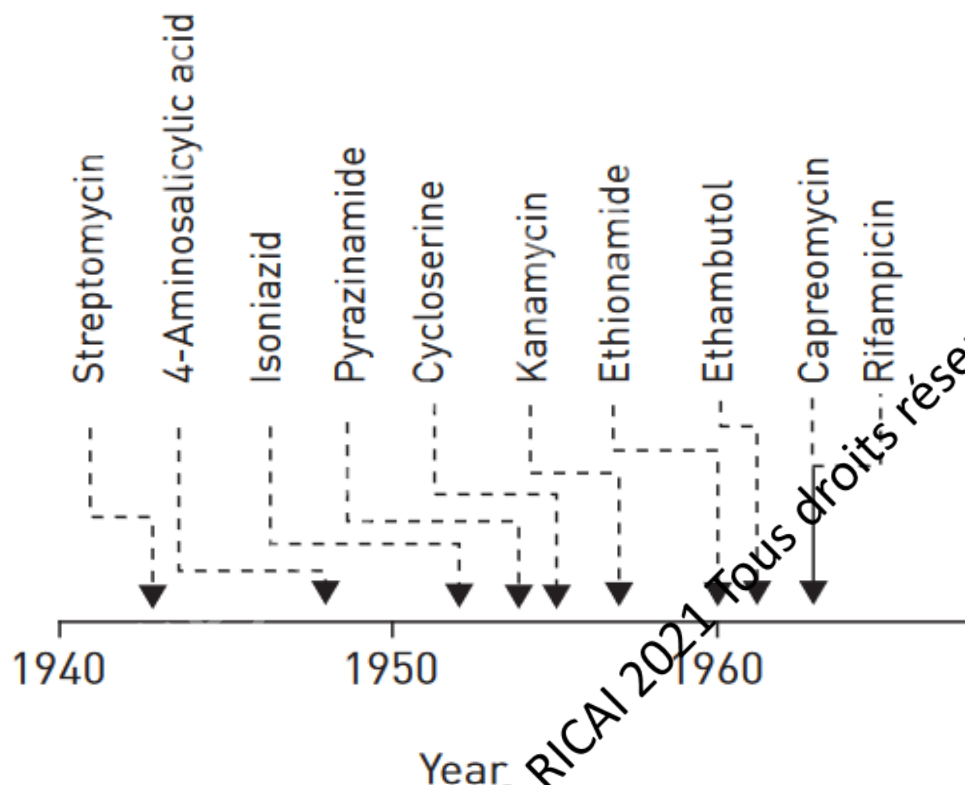
TABLE XII.—COMPARISON OF THE SURVIVALS AFTER 3, 5 AND 10 YEARS ACCORDING TO DIFFERENT AUTHORS

<i>Author, country, and date of publication</i>	<i>Period of investigation</i>
Louis and Bayle, France, 1810 and 1825	About 1810 and 1825
Pollock, England, 1865	About 1860-5
Stadler, Germany, 1902	About 1892-1901
Holst, Nicolaysen and Ustvedt, Norway, 1907	1891-1900
Braeuning and Neisen, Germany, 1936	1920-1 and 1927-8
Lissant Cox, England, 1936	1920 and 1925
Griep, Holland, 1939	1920-3
Backer, Norway, 1937	1911-20
Lindhardt, Denmark, 1939	1930
Berg, Sweden, 1941	1910-34
Thompson, England, 1943	1928-38
The present investigation	1914-40



Tuberculose pulmonaire \emptyset antibiotique

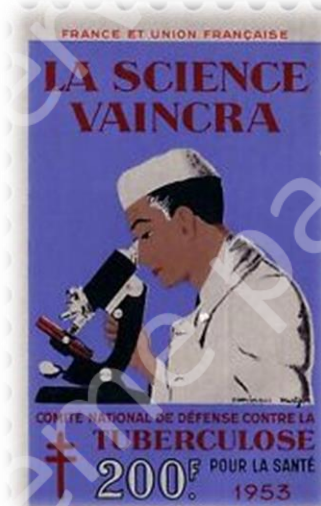
Mortalité \approx 80-90% à 3 ans



• Traitement antituberculeux

• ≥ 3 molécules \Rightarrow curatif

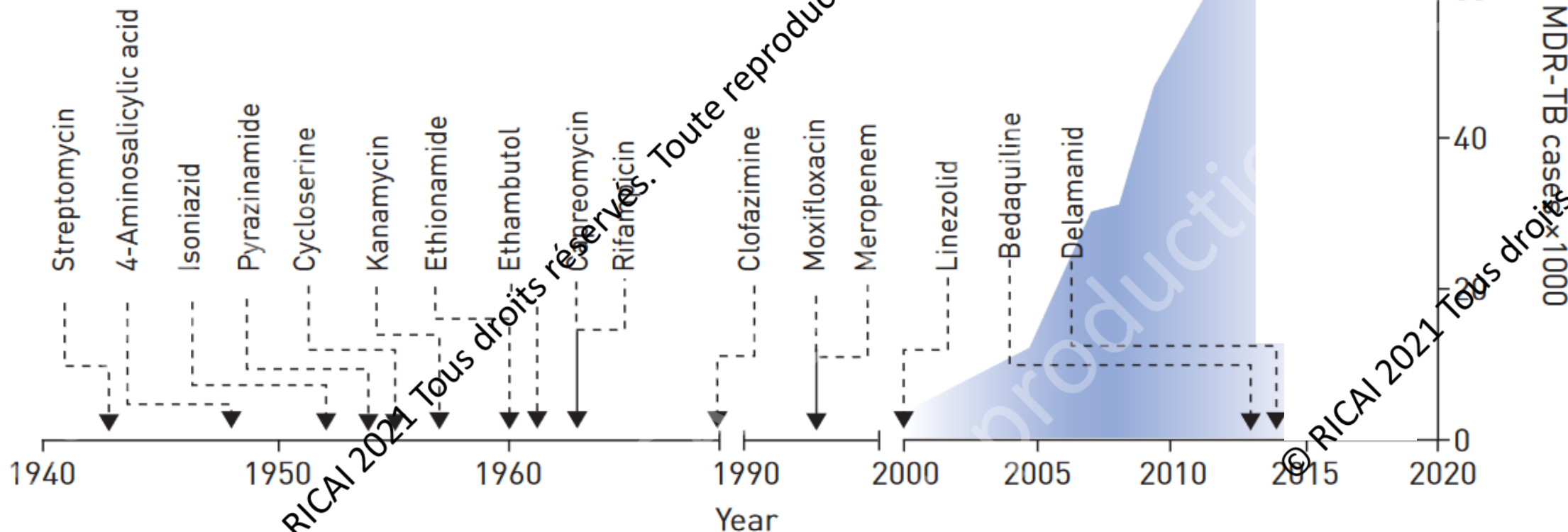
- 1^{ère} ligne : Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide + Ethambutol





Difficultés

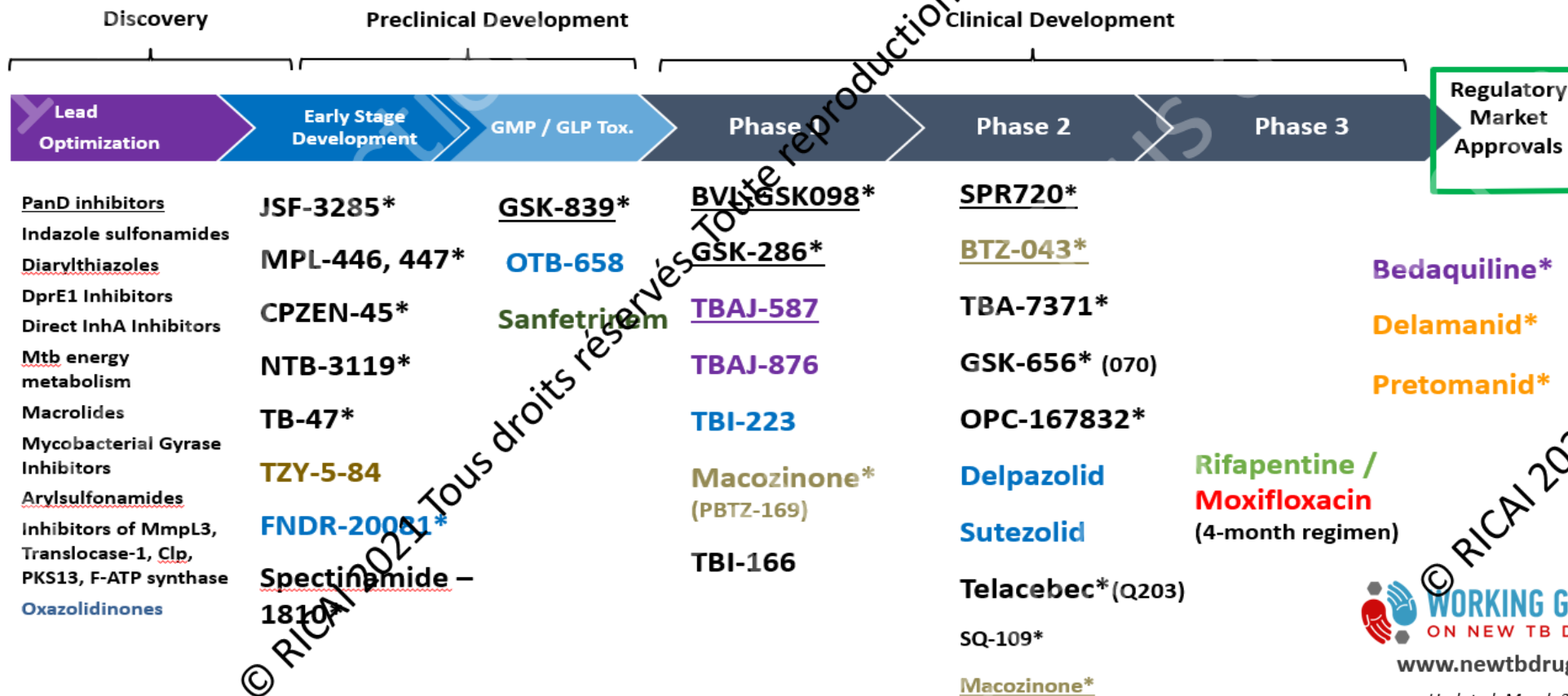
1. manque nouvelles molécules
2. multirésistance aux antibiotiques





Développer nouvelles molécules :

- ≠ molécules
- durée ≈ 10 ans, peu aboutissent



Alternative pragmatique = Optimiser l'activité moléculaires anciennes

- Déjà évaluées (préclinique et clinique)
- Disponibles
- Evaluation optimisation rapide + moins coûteuse



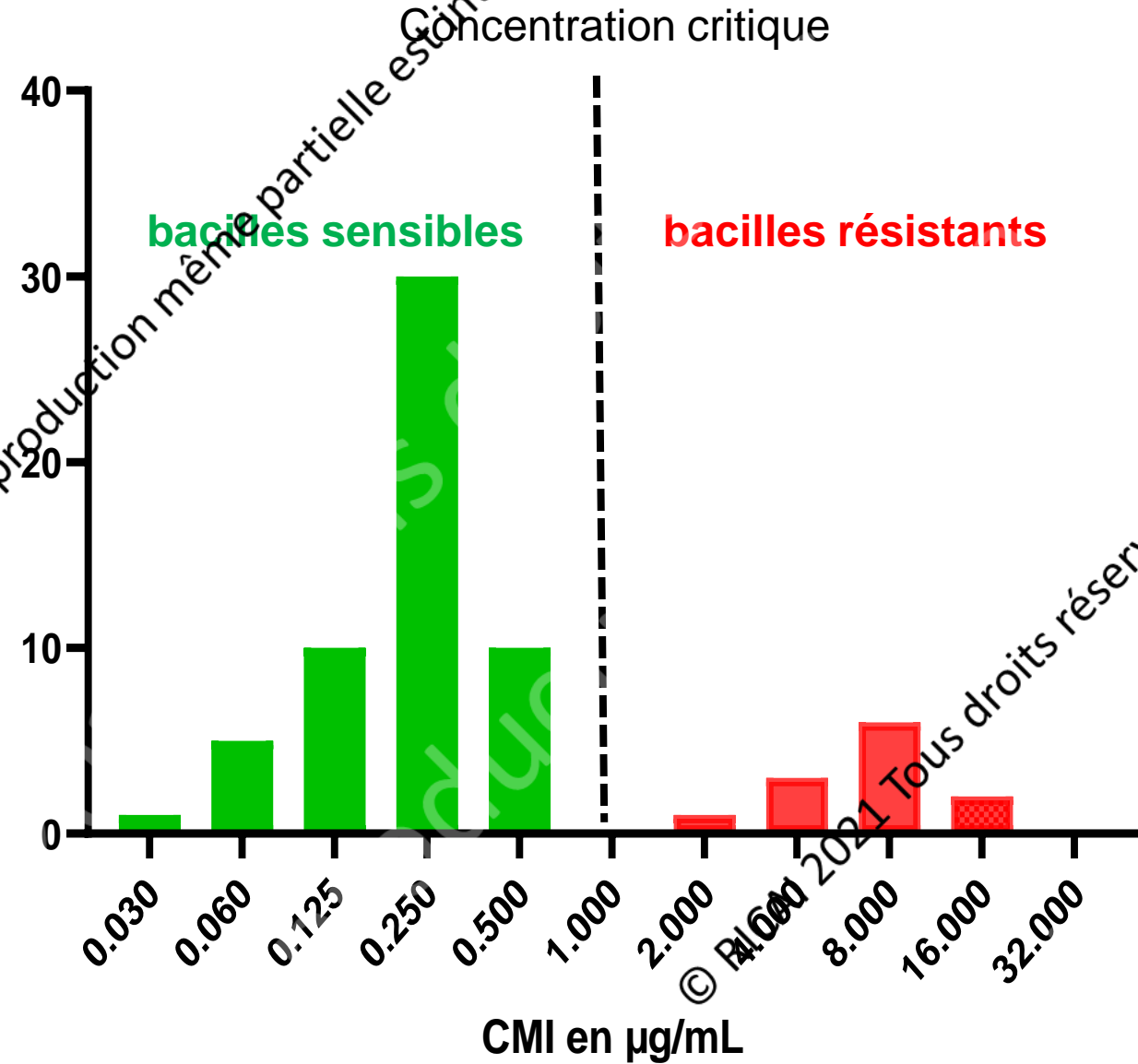
2 principales stratégies

- Augmenter l'exposition = optimiser PK pour améliorer PD
- Réverser la résistance



Comment définir la résistance ?

- CMI : concentration minimal inhibitrice
- 1 bacille = 1 CMI
- Population bacillaire : distribution CMI
- **Résistance** : CMI > concentration critique

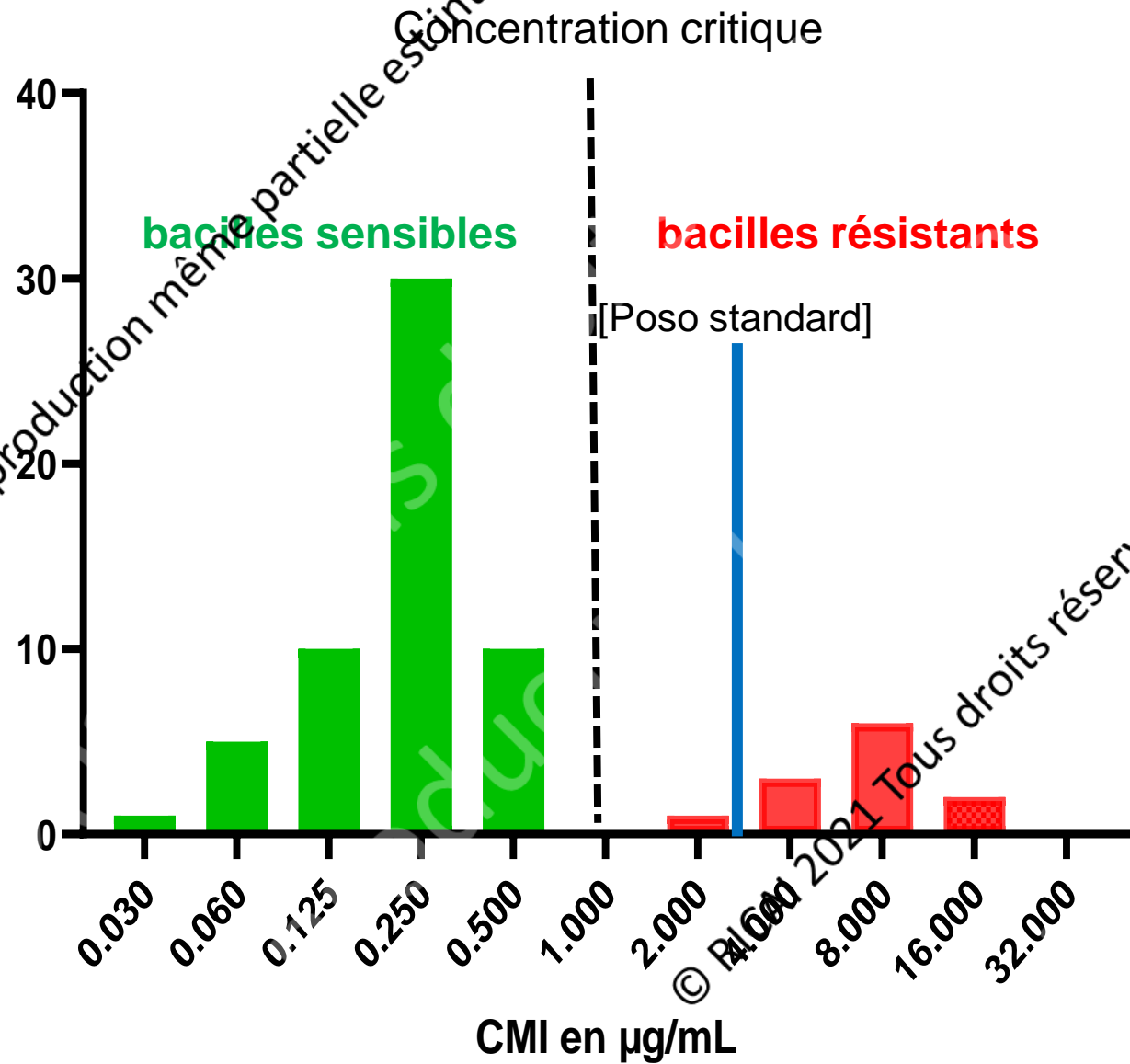


Qu'est ce que la résistance ?

- CMI : concentration minimal inhibitrice
- 1 bacille = 1 CMI
- Population bacillaire : distribution CMI
- **Résistance** : CMI > concentration critique

Activité antituberculeuse

- [antibiotique] > CMI **bacilles sensibles**



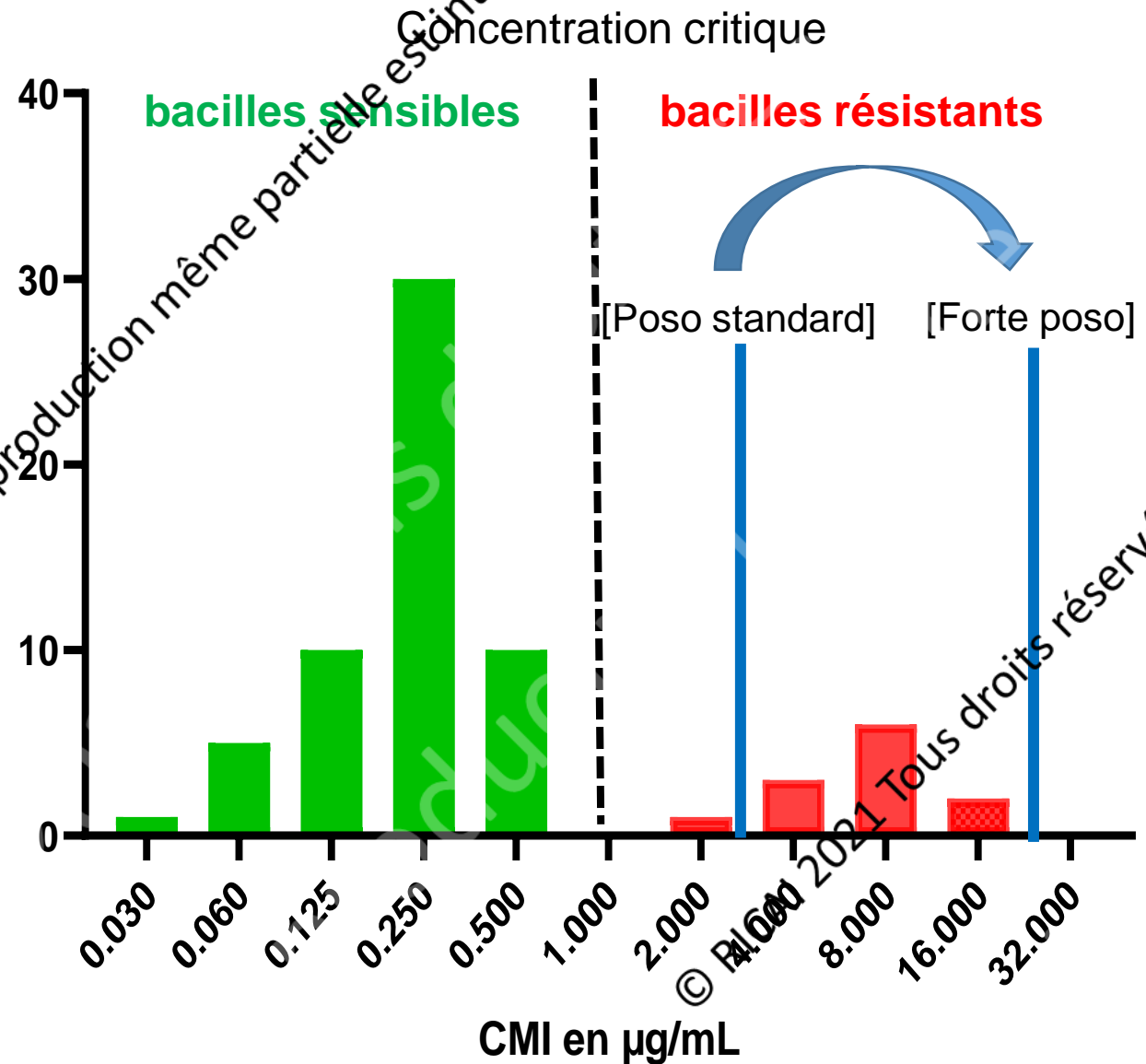
Qu'est-ce que la résistance ?

- CMI : concentration minimal inhibitrice
- 1 bacille = 1 CMI
- Population bacillaire : distribution CMI
- **Résistance** : CMI > concentration critique

Augmenter l'exposition = optimisation PK/PD

Activité antituberculeuse

- [antibiotique] > CMI **bacilles résistants**



Qu'est ce que la résistance ?

CMI : concentration minimal inhibitrice

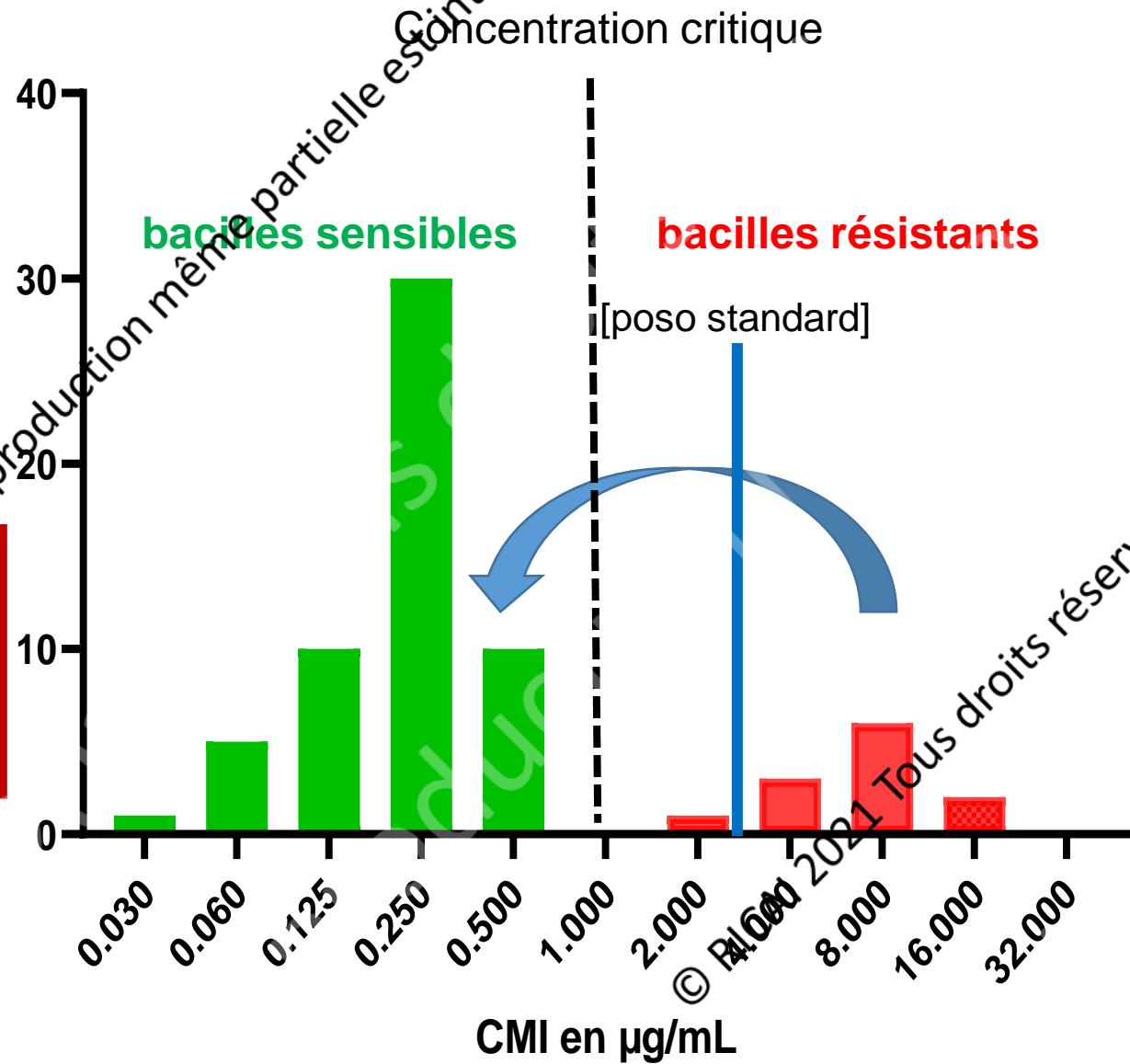
- 1 bacille = 1 CMI
- Population bacillaire : distribution CMI

- $CMI < \text{concentration critique}$

Réversion de résistance

Activité antituberculeuse

- $[\text{antibiotique}] > CMI$ **bacilles sensibles**





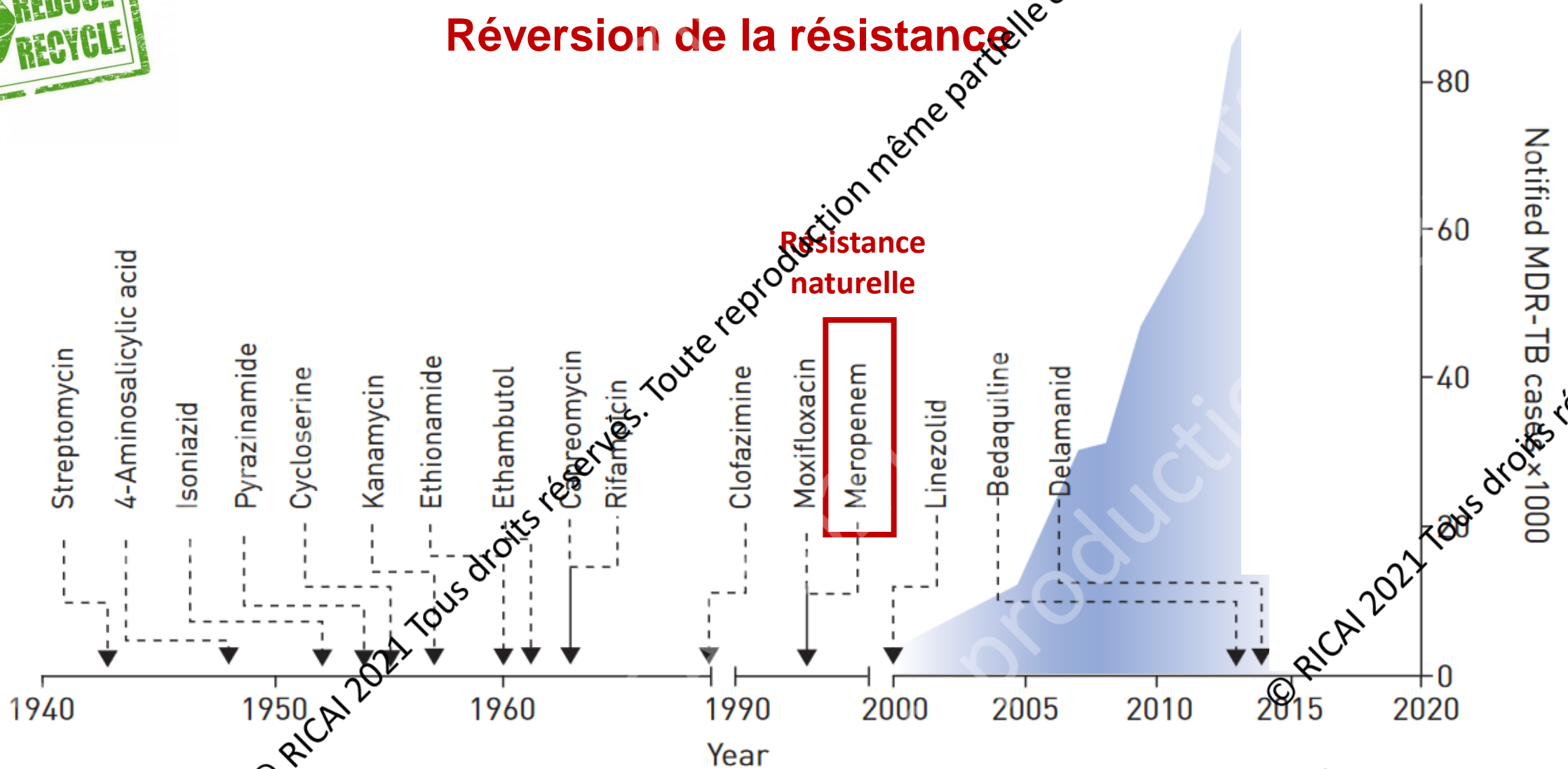
2 principales stratégies

- Augmenter l'exposition => **Amoxicilline fortes doses vs. PSDP**
- Reverser la résistance => **Amoxicilline + Inhibiteur bêtalactamase**





Réversion de la résistance



© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

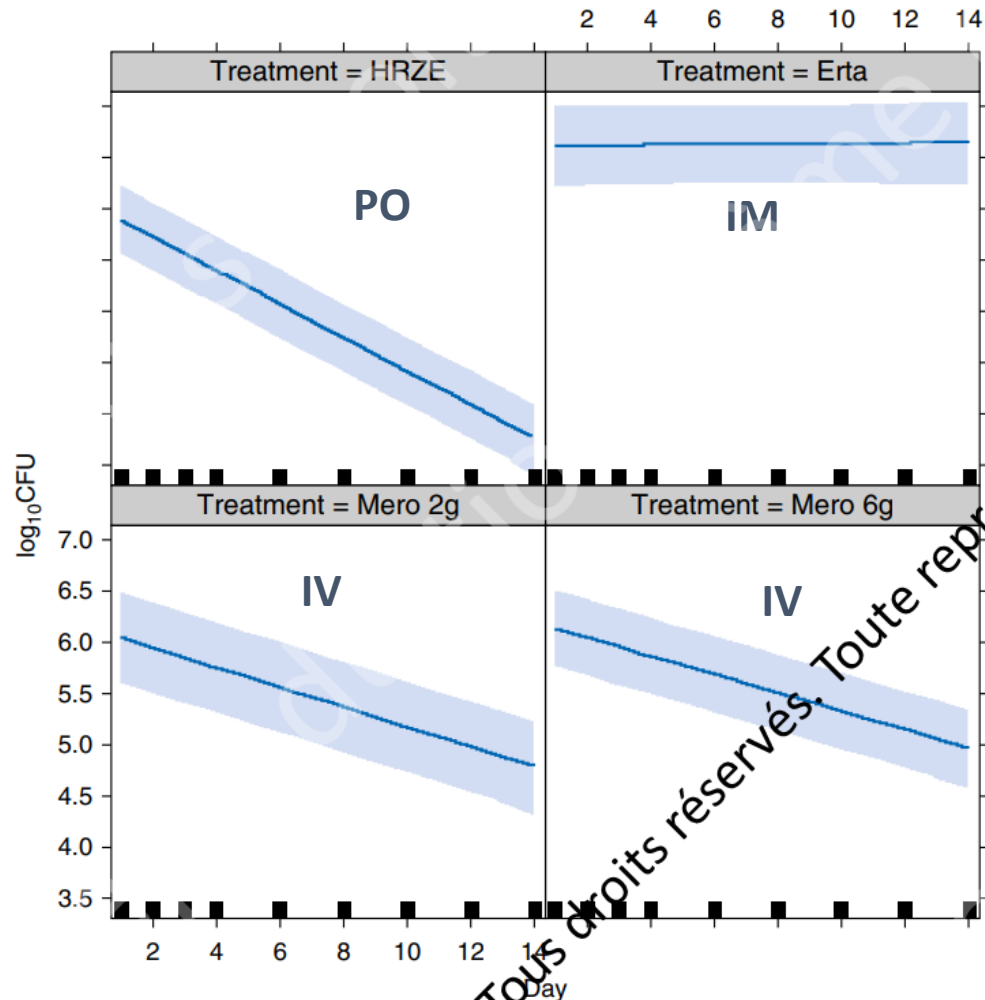
- Résistance naturelle aux bêta-lactamines : Bêta-lactamase large spectre *blaC*
 - *blaC* inactive moins efficacement carbapénèmes vs. pénicilline, céphalosporines
- => activité antituberculeuse des carbapénèmes
- Affinité *blaC*-carbapénème < *blaC*-clavulanate (compétition => inhibiteurs de bêta-lactamase)
 - Meropénème + clavulanate => inactivation *blaC* par clavulanate => réversion de la résistance naturelle *in vitro*

Hugonnet Science 2009

- Confirmée *in vivo* avec méropénème et imipénème

Veziris Antimicrobial Agent Chemther. 2011

- Application clinique MDR XDR
- Limite clinique : Perfusion IV lente (6h), plusieurs mois ...
- Autre carbapénème : Ertapénème => 1 injection IM, activité antituberculeuse ?



Optimizing β -Lactams against Tuberculosis

De Jager *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2020

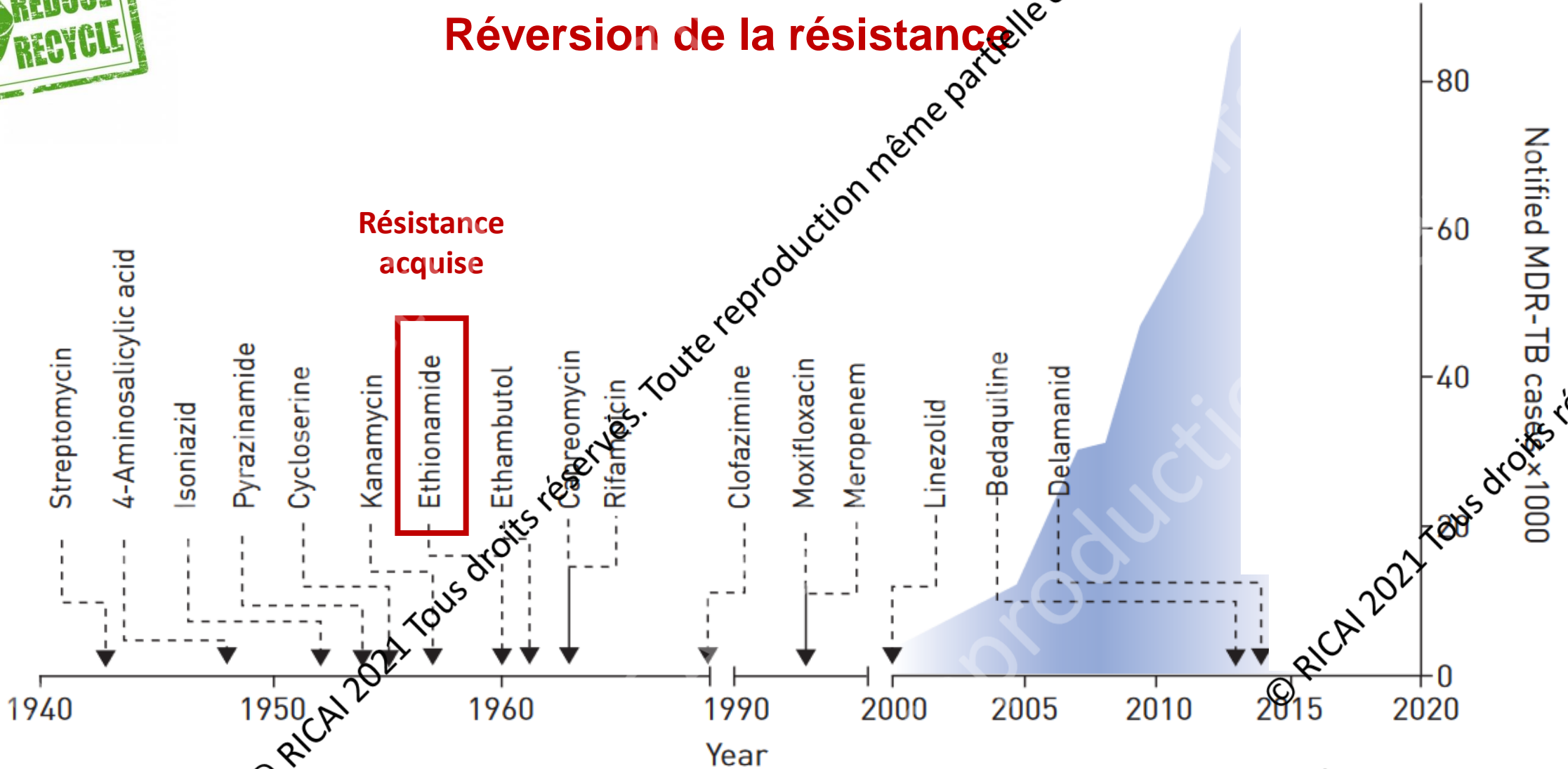
Réversion résistance aux bêta-lactamines :
Mero et impénème uniquement
Voie d'administration IV des
carbapénèmes limite application

Figure 1. Fourteen-day mycobactericidal activity of intravenous meropenem (Mero) 6 g once daily over 6 hours versus 2 g every 8 hours, compared with that of ertapenem (Erta) 1 g once daily intramuscularly and isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol (HRZE) dosed once daily according to standard weight bands. All Mero- and Erta-containing groups received amoxicillin plus clavulanic acid orally twice daily. The darker blue lines represent the estimated daily on-treatment change in colony-forming units (\log_{10} cfu), adjusted for baseline cfu, age, body mass index, sex, and study. The lighter blue shadows are the associated 95% confidence bands. The solid squares represent the time point of sputum collection. We used a single joint linear mixed-effects model, taking into account the correlation between observations from each participant.



Réversion de la résistance

Résistance acquise



© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.



MDR : Hiérarchisation des ressources

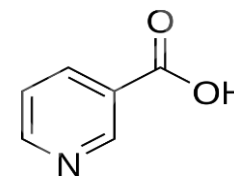
Groups & steps	Medicine	
Group A: Include all three medicines	levofloxacin OR	Lfx
	moxifloxacin	Mfx
	bedaquiline ^{2,3}	Bdq
	linezolid ⁴	Lzd
Group B: Add one or both medicines	clofazimine	Cfz
	cycloserine OR	Cs
	terizidone	Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	ethambutol	E
	delamanid ^{3,5}	Dlm
	pyrazinamide ⁶	Z
	imipenem–cilastatin OR	Ipm–Cln
	meropenem ⁷	Mpm
	amikacin	Am
	(OR streptomycin) ⁸	(S)
ethionamide OR	Eto	
prothionamide ⁹	Pto	
<i>p</i> -aminosalicylic acid ⁹	PAS	

Prescrit en dernière intention

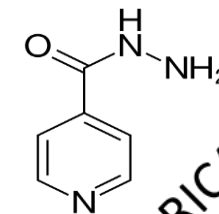
- Toxicité
- Faible activité clinique

Ahmad *Lancet* 2018Lan *Lancet Respir Med* 2020

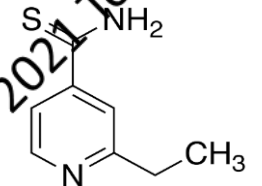
Analogues de la Vit B3 : Eto et INH



Vitamine B3

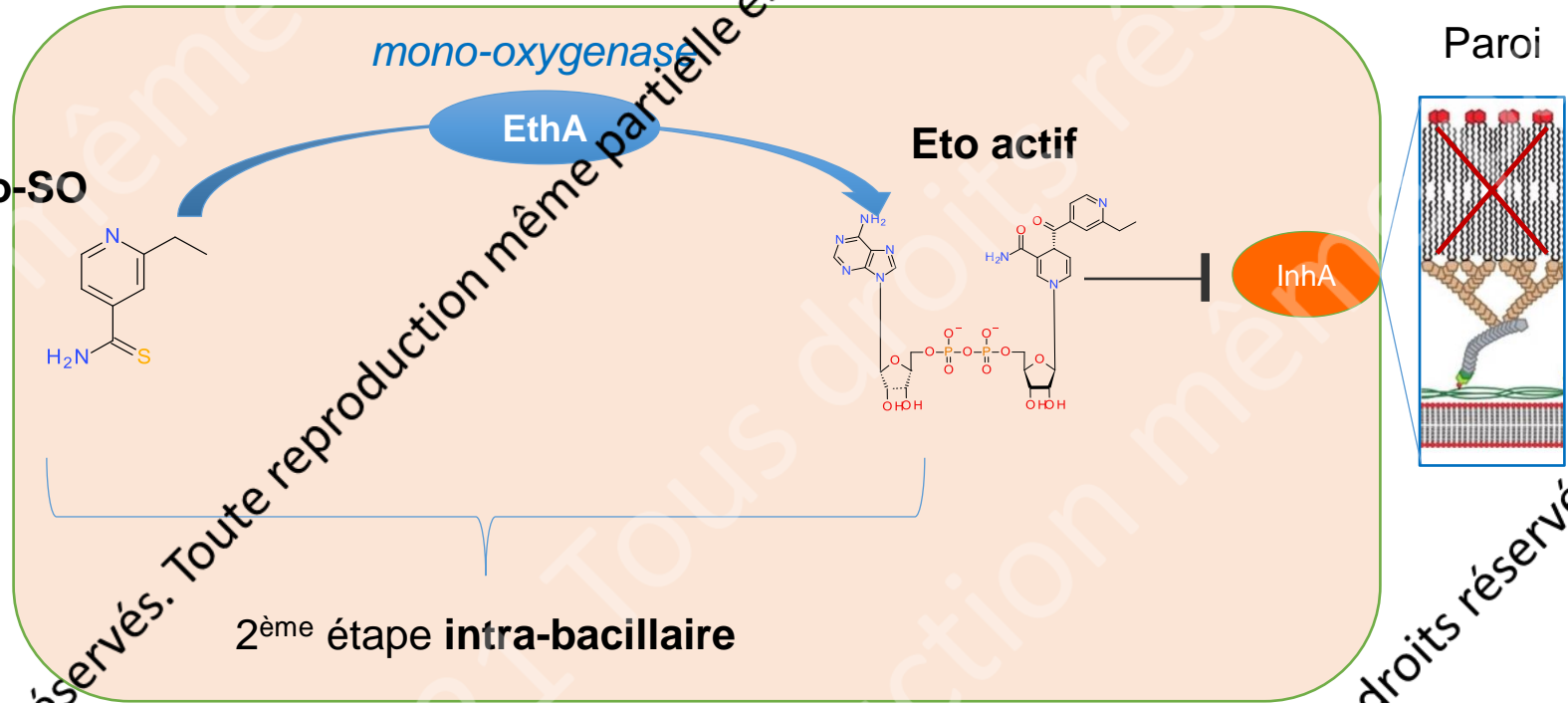
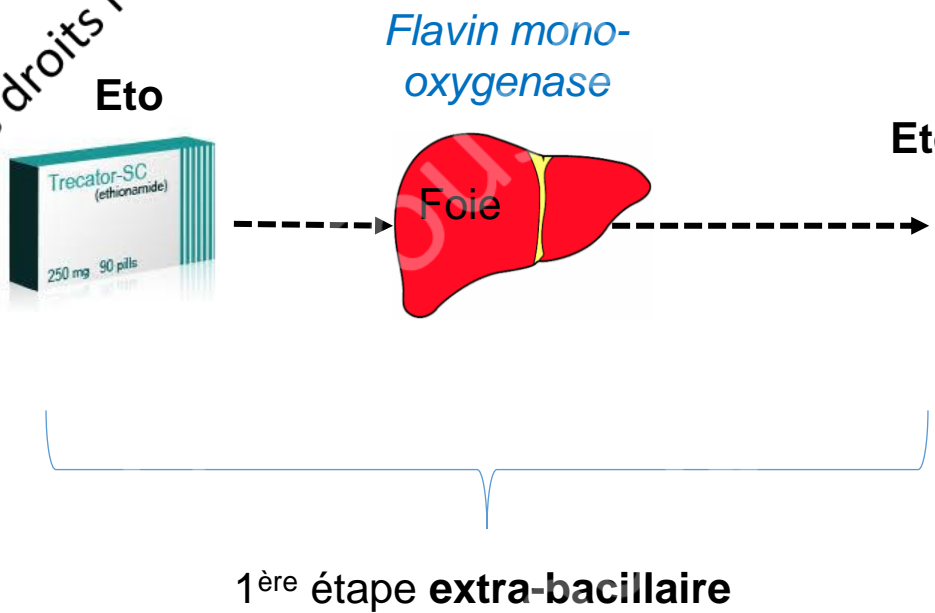


Isoniazide



Ethionamide

Mécanisme Eto

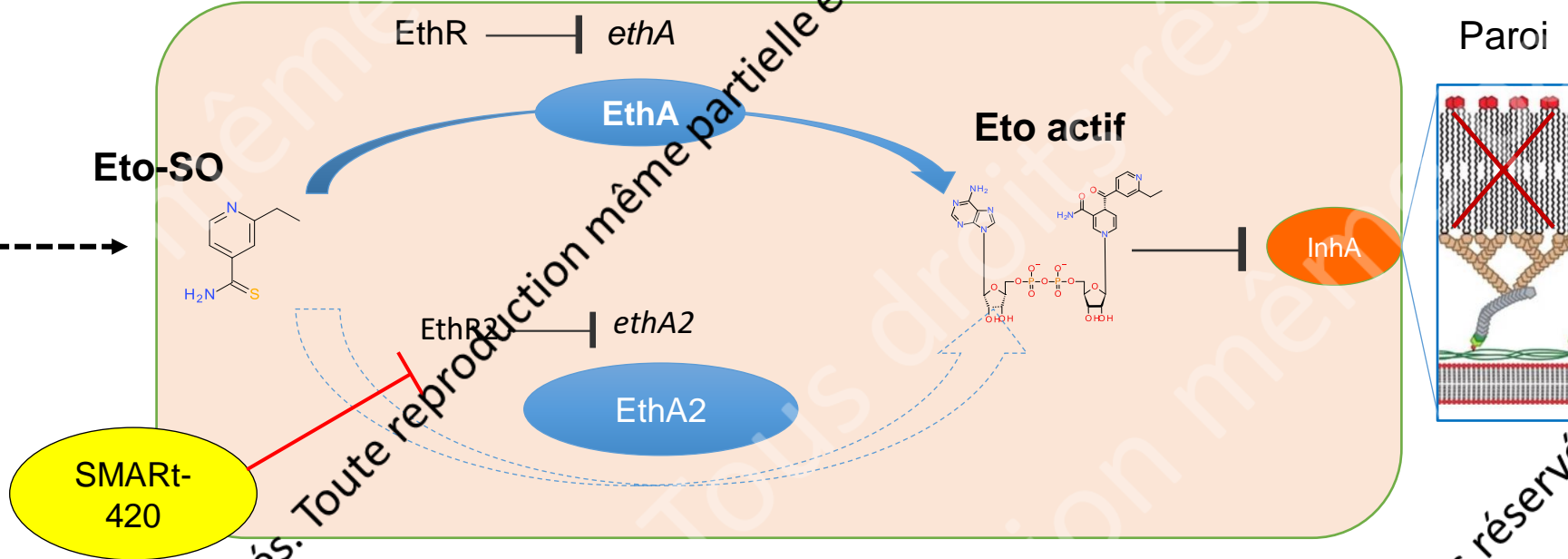
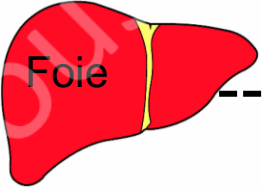


Résistance à l'Eto

Certaines mutations InhA
Certaines mutations EthA

	EthA		InhA	
	WT	mutée	WT	muté
Eto	S	R	S	R

Mécanisme Eto



- SMARt-420 ouvre voie métabolique cryptique Eto
- Augmente exposition intracell relative en Eto actif
- Contourne la résistance voir EthA

Résistance à l'Eto

- Activité vis-à-vis des mutants InhA
- Activité vis-à-vis mutants EthA

	EthA		InhA	
	WT	mutée	WT	muté
Eto	S	R	S	R
+ SMARt-420	S	S	S	S

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

ANTIBIOTICS

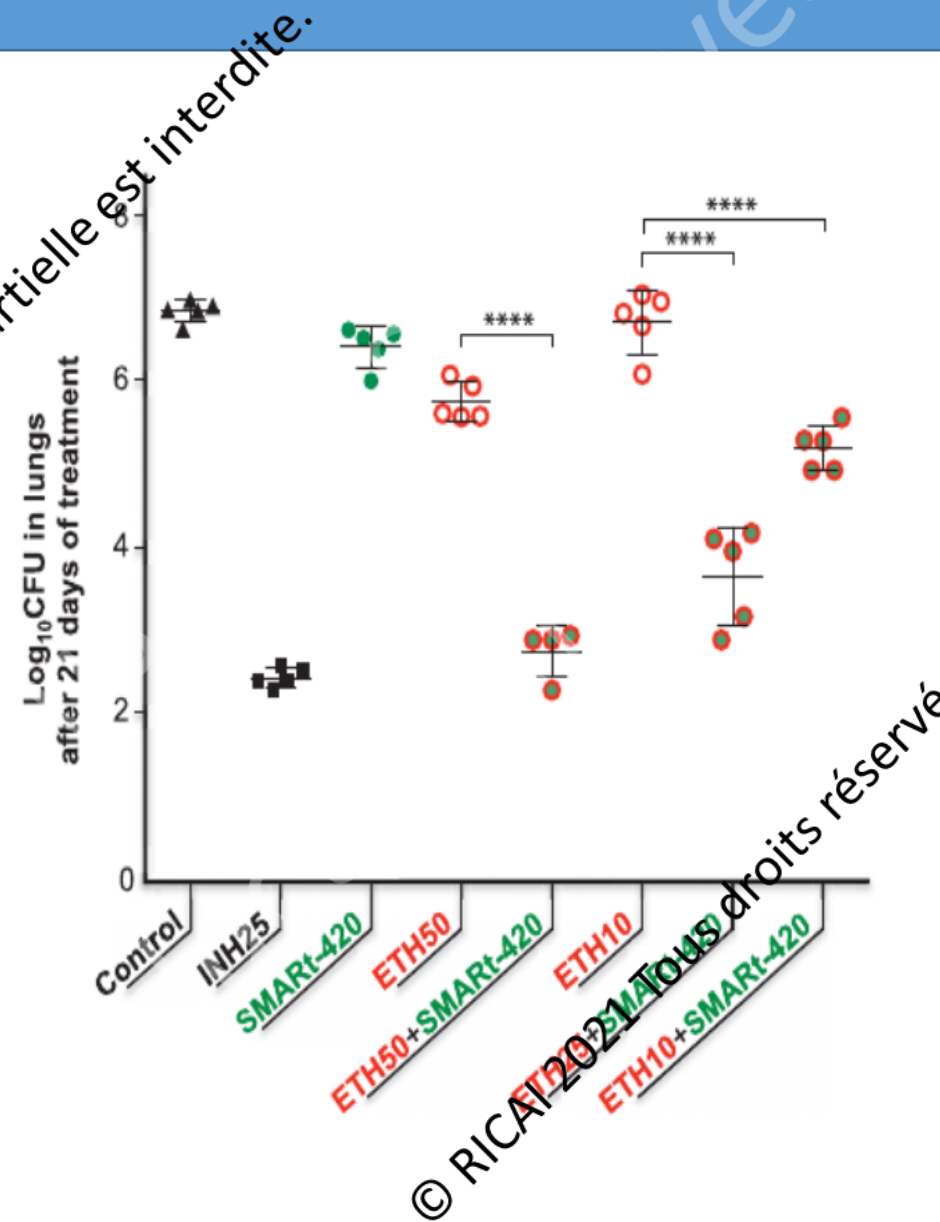
Reversion of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* by spiroisoxazoline SMART-420

Nicolas Blondiaux,^{1*} Martin Moune,^{1*} Matthieu Desroses,^{2,3*} Rosangela Frita,^{1*} Marion Flipo,² Vanessa Mathys,⁴ Karine Soetaert,⁴ Mehdi Kiass,⁴ Vincent Delorme,^{1,5} Kamel Djaout,¹ Vincent Trebosc,^{6,7} Christian Kemmer,⁶ René Wintjens,⁸ Alexandre Wohlkönig,^{9,10} Rudy Antoine,¹ Ludovic Huot,¹ David Hot,¹ Mireia Coscolla,^{11,12} Julia Feldmann,^{11,12} Sebastien Gagneux,^{11,12} Camille Locht,¹ Priscille Brodin,¹ Marc Gitzinger,⁶ Benoit Déprez,^{2†} Nicolas Willand,^{2*†} Alain R. Baulard^{1*†}

Panel A								Panel B	Panel C
TB strains	INH 0.1 µg/ml	RIF 1 µg/ml	EMB 5 µg/ml	OFL 1 µg/ml	AMI 1 µg/ml	ETH 5 µg/ml	EthA status	ETH + BDM 41906	ETH + SMART- 420
Group 1. Pan-susceptible laboratory strain									
H37Rv						2	wt	0.01	0.05
Group 4. Ethionamide resistant - EthA mutated - DR strains									
B1150						256	P230Q	> 64	0.5
B1602						256	R239G	> 64	0.5
B0775						256	Δa110	32	0.25
B0057						64	Δa110	64	0.25
L3556						64	G165P	64	0.5
L0728						64	Ins.c357	8	0.25

Fig. 4. Reversion of ETH resistance in tuberculosis-infected mice. Mice (five mice per group) infected with ETH-resistant bacteria were treated with the control antibiotic INH (25 mg/kg), ETH alone (50 mg/kg), SMART-420 alone (50 mg/kg), or a combination of ETH and SMART-420. Pulmonary bacillary loads were enumerated by colony-forming units (CFUs) after 3 weeks of treatment.

Administration of up to 50 mg/kg of ETH did not reduce the pulmonary load of ETH-resistant mycobacteria, whereas coadministration of ETH and SMART-420 showed a dose-dependent reduction, with a maximum of 4.6 log (control versus ETH50+SMART-420). Details and statistics are available in “Bonferroni’s multiple comparison test” in table S6.





BioVersys Announces First Subjects Dosed in Phase 1 Clinical Trial of BVL-GSK098

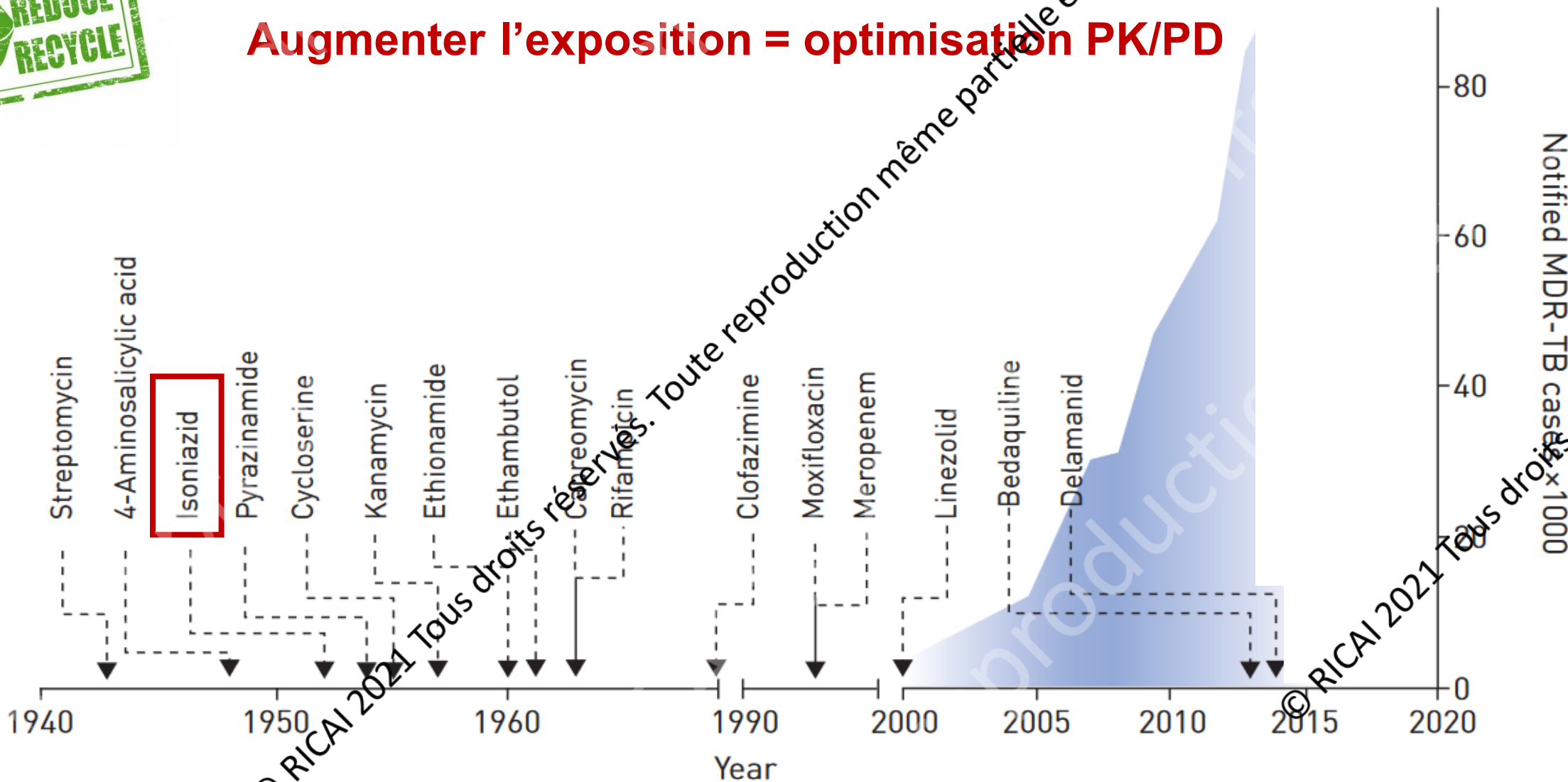
BVL-GSK098 IS BEING DEVELOPED FOR THE TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS INFECTIONS

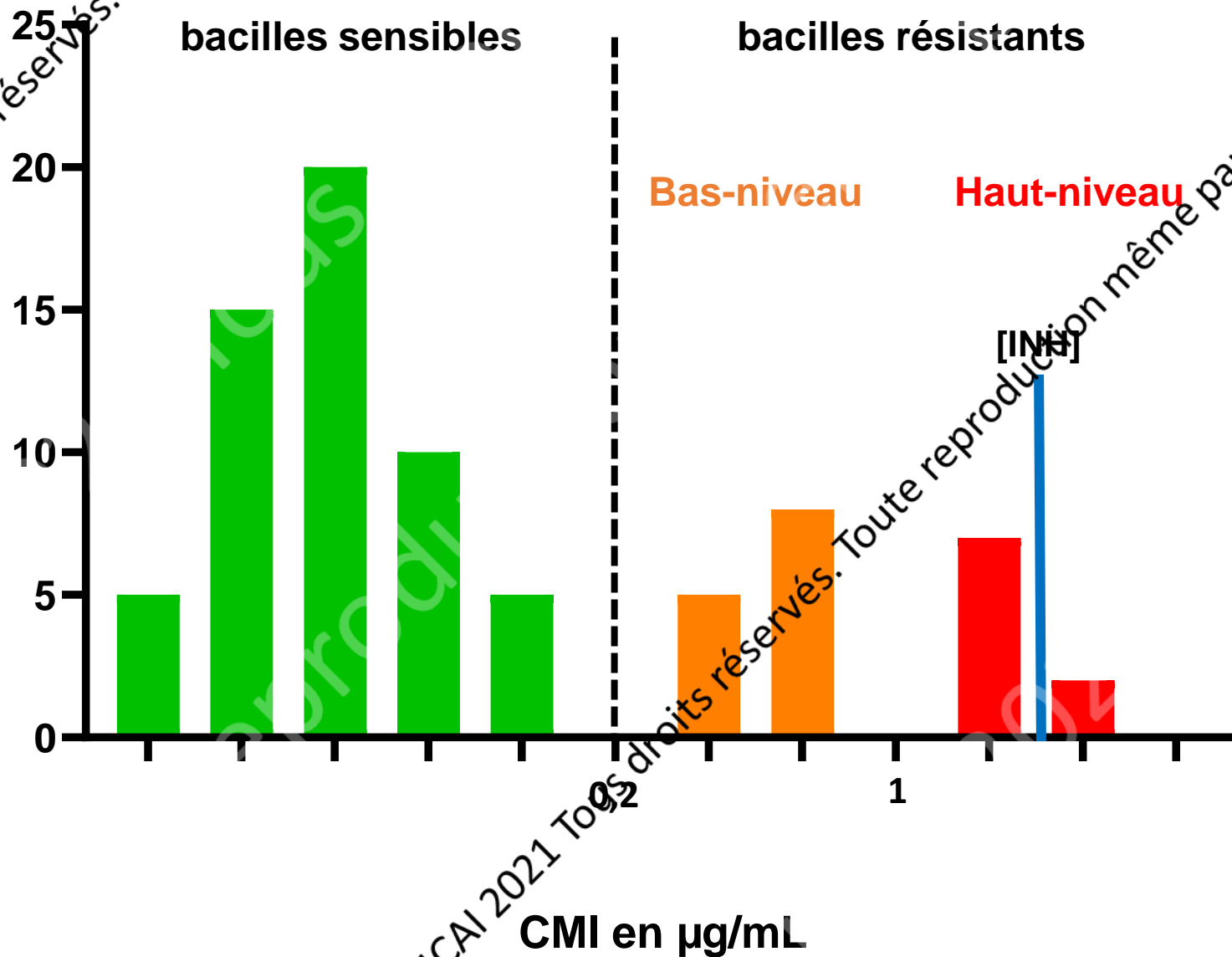
Basel, Switzerland. January, 12th 2021. 09:00 CET

BioVersys has reached another major milestone by moving a second program into clinical development with the start of Phase 1 testing for BVL-GSK098 in healthy volunteers.



Augmenter l'exposition = optimisation PK/PD





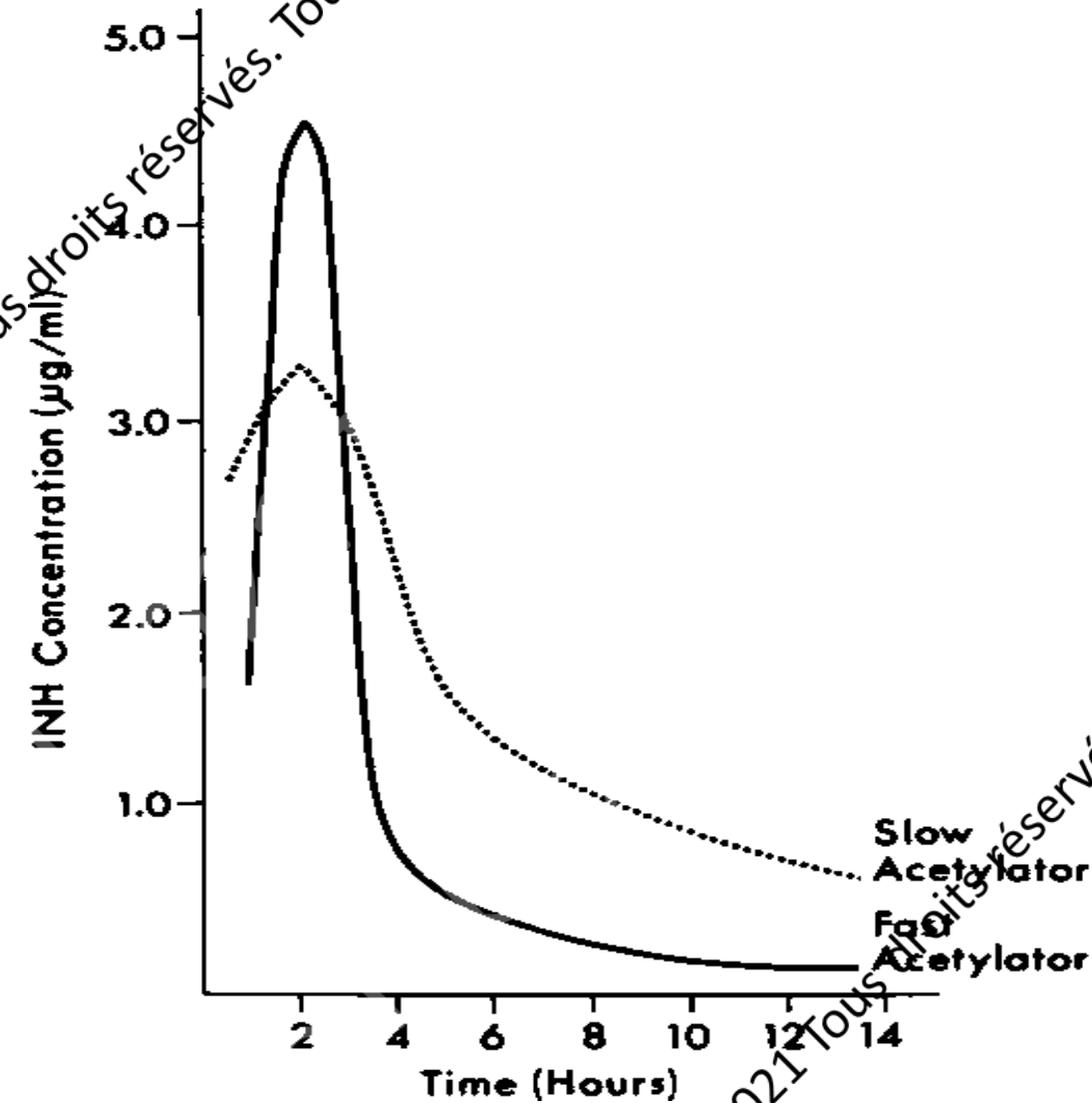
Mécanisme résistance : modification cible (codée par *InhA*) et blocage métabolisation (codée par *KatG*)

- Déf : CMI INH > 0,2 µg/mL
- Plusieurs niveaux de résistance

CMI [0,2-1] = **BAS NIVEAU** (pro *InhA*)

CMI [1-10] = **HAUT NIVEAU** (*KatG*)

- C_{max} INH = 3-5 mg/L
- => Activité résiduelle / bacilles résistants ?



Exposition plasmatique variable en fonction du profil d'acétylation (génotype NAT2)
Concentrations 1/3 à 2/3 supérieures chez les acétylateurs lents
Impacte spectre activité résiduelle

Modèle *in vitro* HFS

Dose unitaire 300 mg INH

Bacilles résistants (CMI = 1 µg/mL)

Activité acétylateurs lents 40% supérieures à celle modélisée chez acétylateurs rapides

Lalande *Antimicrobial Agent Chemotherapy* 2015

En pratique on ne dispose pas du profil d'acétylation avant d'initier le traitement

Activité résiduelle pour tous => augmenter les doses d'INH

ORIGINAL ARTICLE

Early Bactericidal Activity of Different Isoniazid Doses for Drug-Resistant Tuberculosis (INHinsight): A Randomized, Open-Label Clinical Trial

Kelly E. Dooley¹, Sachiko Miyahara², Florian von Groote-Bidlingmaier³, Xin Sun², Richard Hafner⁴, Susan L. Rosenkranz^{2,5}, Elisa H. Ignatius¹, Eric L. Nuermberger¹, Laura Moran⁶, Kathleen Donahue⁵, Susan Swindells Naadira Vanker³, and Andreas H. Diacon³; on behalf of the A5312 Study Team

¹Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ²Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts; ³TASK Applied Science and Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; ⁴Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, Maryland; ⁵Frontier Science and Technology Research Foundation, Amherst, New York; ⁶Social & Scientific Systems, Inc., Silver Spring, Maryland; and ⁷Department of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska

ORCID ID: 0000-0001-9013-5256 (K.E.D.).

Table 2. Mean Isoniazid Pharmacokinetic Data, by Dose and Arm

	Isoniazid-Resistant Tuberculosis			Control Subjects
	5 mg/kg	10 mg/kg	15 mg/kg	5 mg/kg
C_{max} , $\mu\text{g/ml}$	5.44	9.41	17.1	5.13
AUC_{0-24} , $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	19.3	45.7	67.7	15.1
CL/F, L/h	24.3	18.0	14.3	26.5

Definition of abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration–time curve over 24 hours; CL/F = oral clearance; C_{max} = maximum concentration.

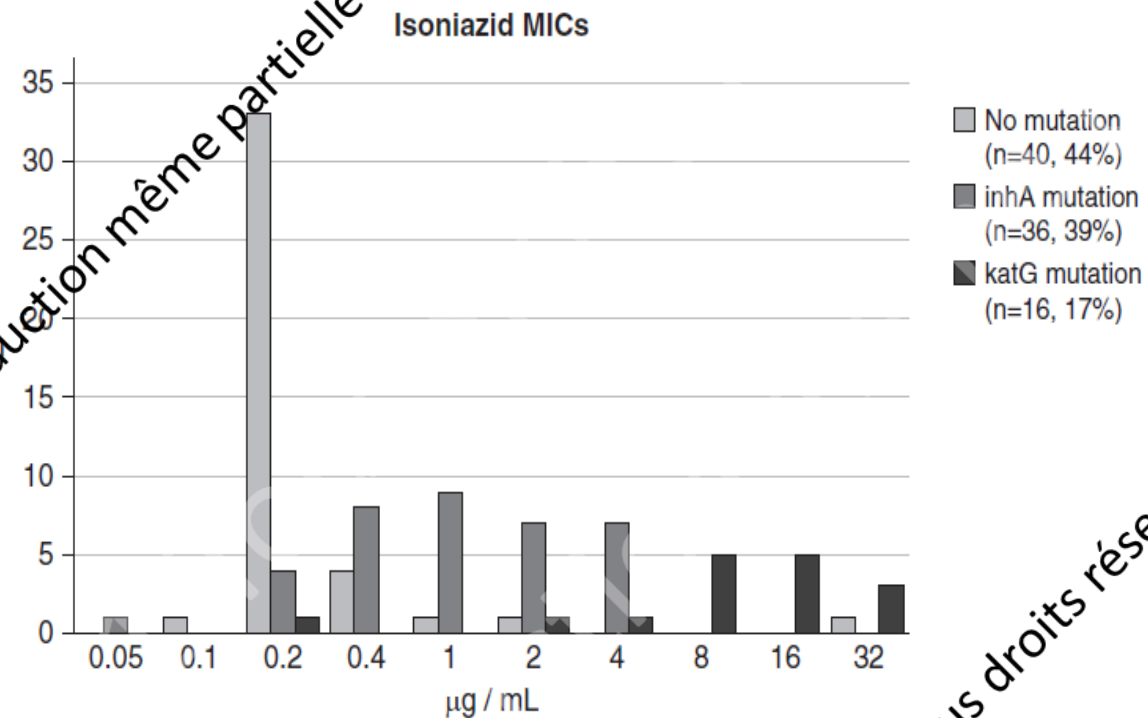
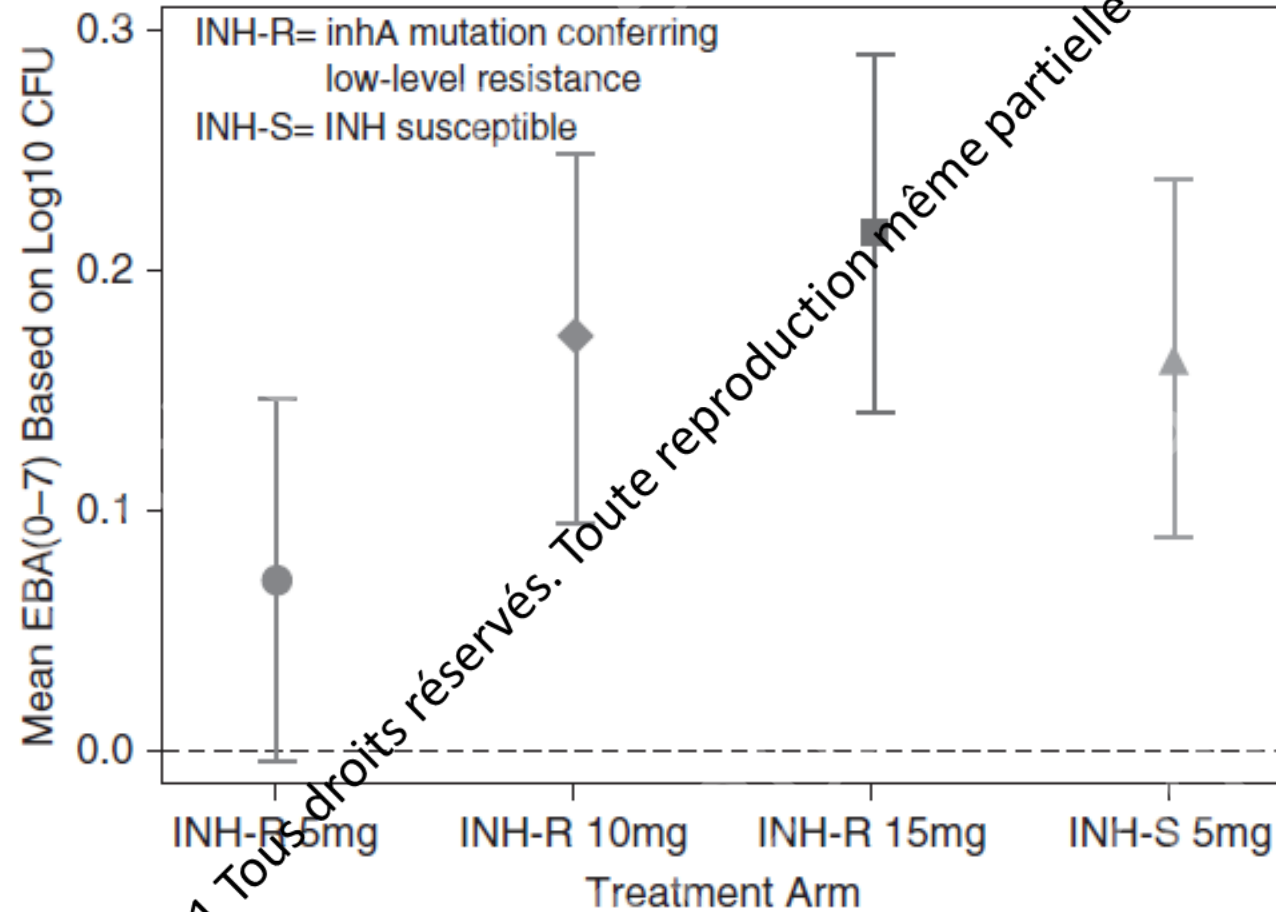


Figure 3. Distribution of minimum inhibitory concentrations (MICs) of isoniazid against strains with no inhA or katG mutations, with inhA mutations, or with katG mutations. Strains are from participants who provided sputum specimens only or who provided specimens and also participated in the treatment trial.



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

A Semimechanistic Model of the Bactericidal Activity of High-Dose Isoniazid against Multidrug-Resistant Tuberculosis

Results from a Randomized Clinical Trial

Kamunghwa Gausi¹, Elisa H. Ignatius², Xin Sun³, Soyeon Kim⁴, Laura Moran⁵, Lubbe Wiesner¹, Florian von Groote-Bidingmaier⁶, Richard Hafner⁷, Kathleen Donahue⁸, Naadira Vanker⁶, Susana Rosenkranz³, Susan Swindells⁹, Andreas H. Diacon⁶, Eric L. Nuermberger², Kelly E. Dooley², and Paolo Denti¹; on behalf of the A5312 Study Team

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 204 Number 11 | December 1 2021

Impact du profil acétylation > dose d'INH

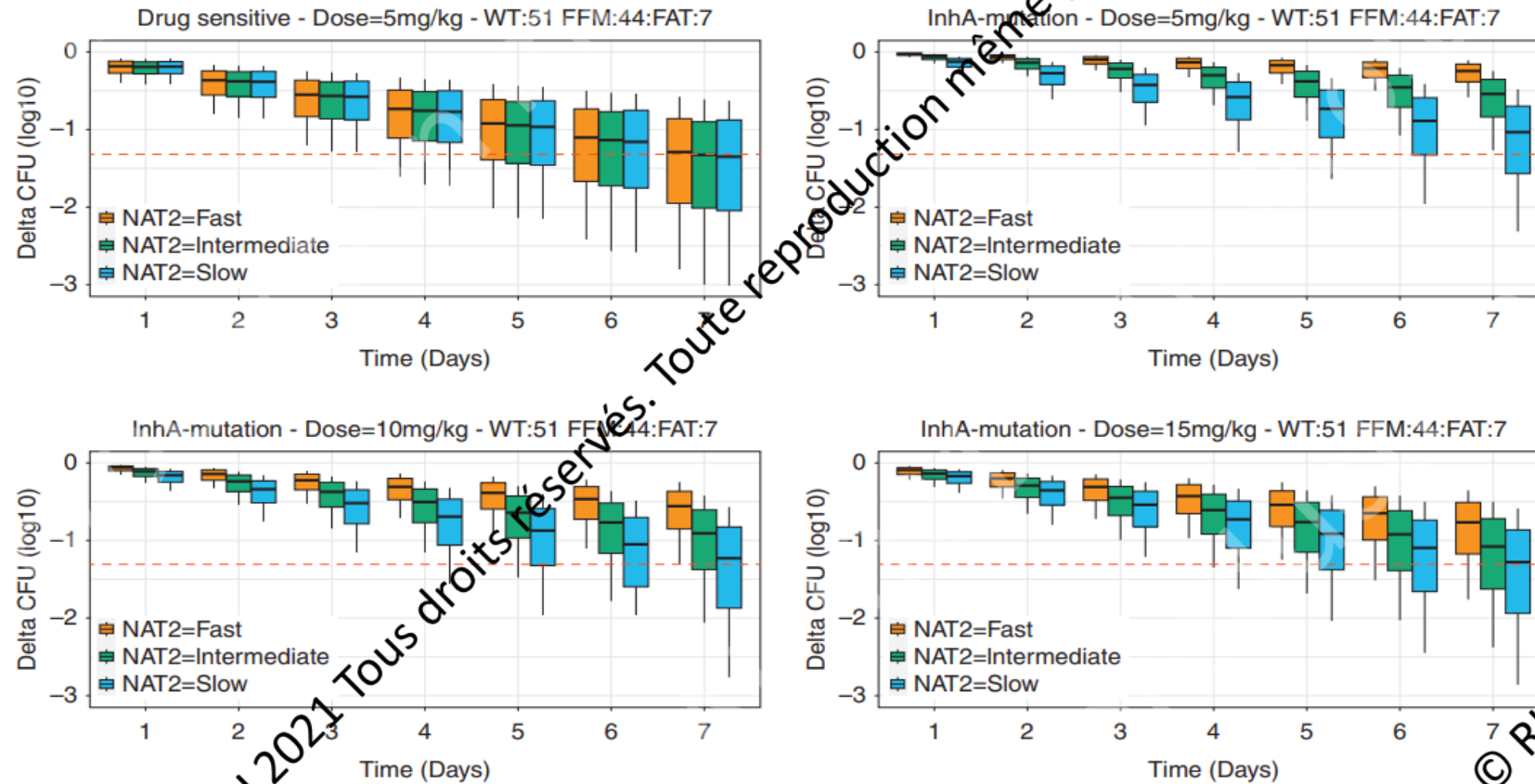
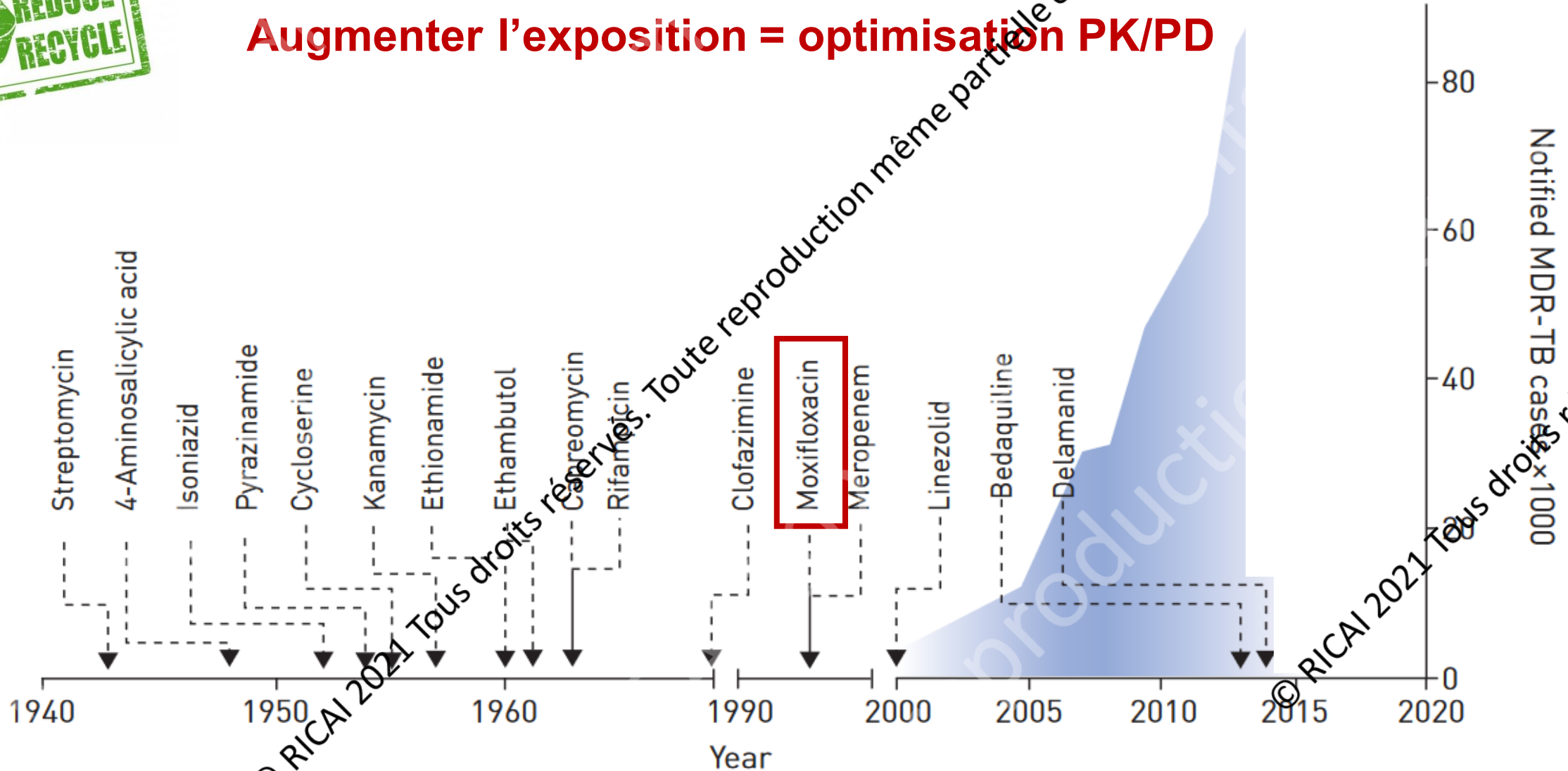


Figure 4. Boxplot of the simulated drop in log₁₀cfu, stratified by arm, across the 7 days the participants were on isoniazid monotherapy for a typical individual weighing 51 kg with a fat-free mass of 44 kg. Orange, green, and blue boxplots represent fast, intermediate, and slow NAT2 acetylation status. The dashed red line represents the median drop in log₁₀cfu for the drug sensitive (the reference group) after 7 days of isoniazid monotherapy. cfu = colony-forming units; FAT = fat mass; FFM = fat-free mass; NAT2 = *N-acetyltransferase 2*; WT = weight.

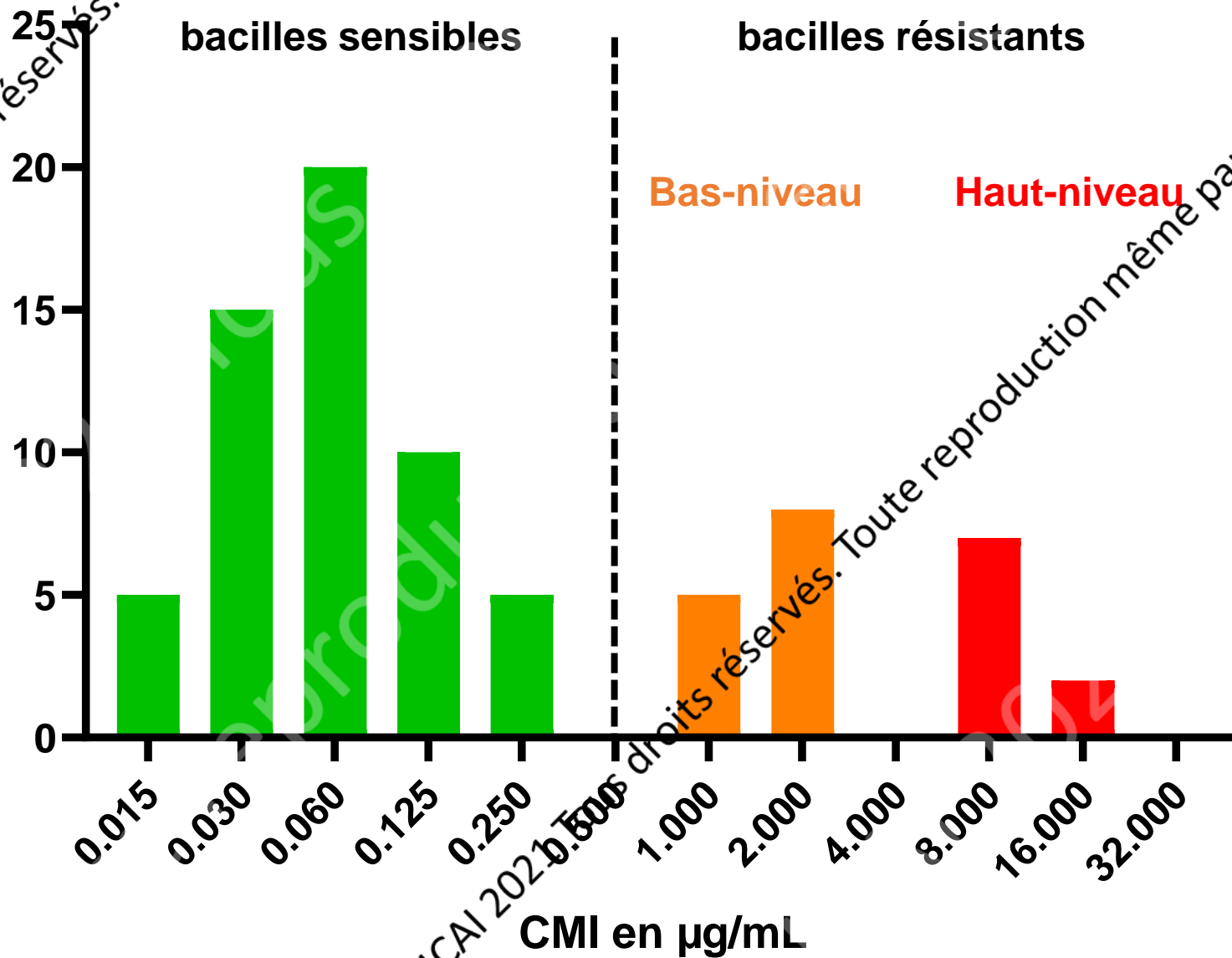


Augmenter l'exposition = optimisation PK/PD

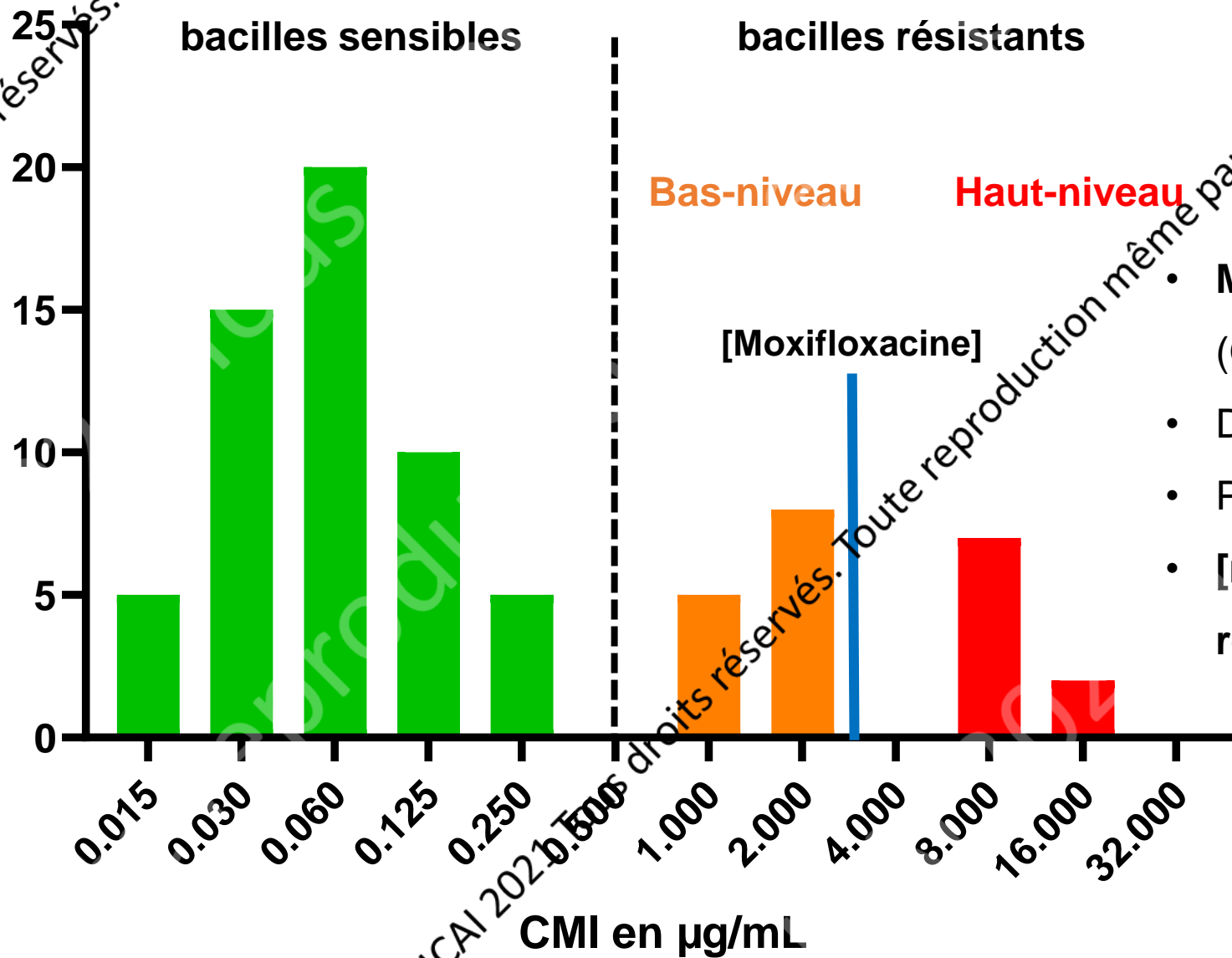


© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.



- **Mécanisme résistance :**
modification cible (GyrA2/GyrB2)
codée par *gyrA* et *gyrB*
- Déf : CMI MXF > 0,5 µg/mL
- Plusieurs niveaux de résistance



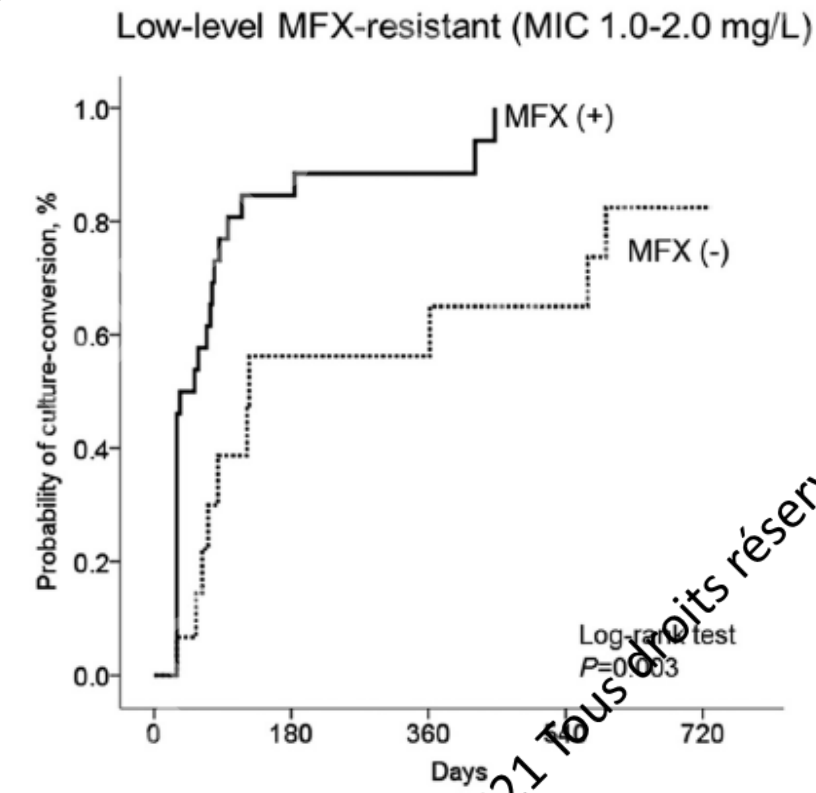
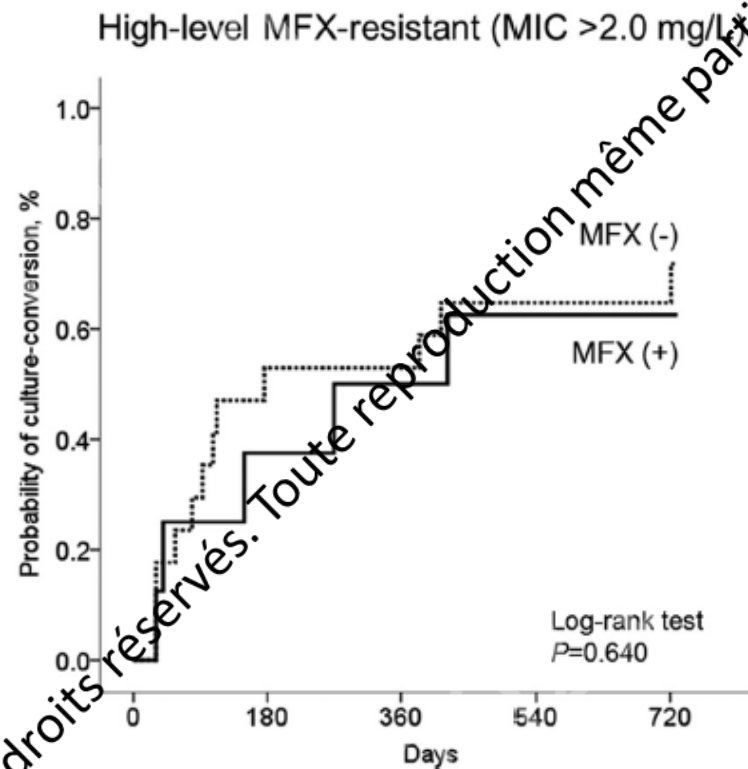
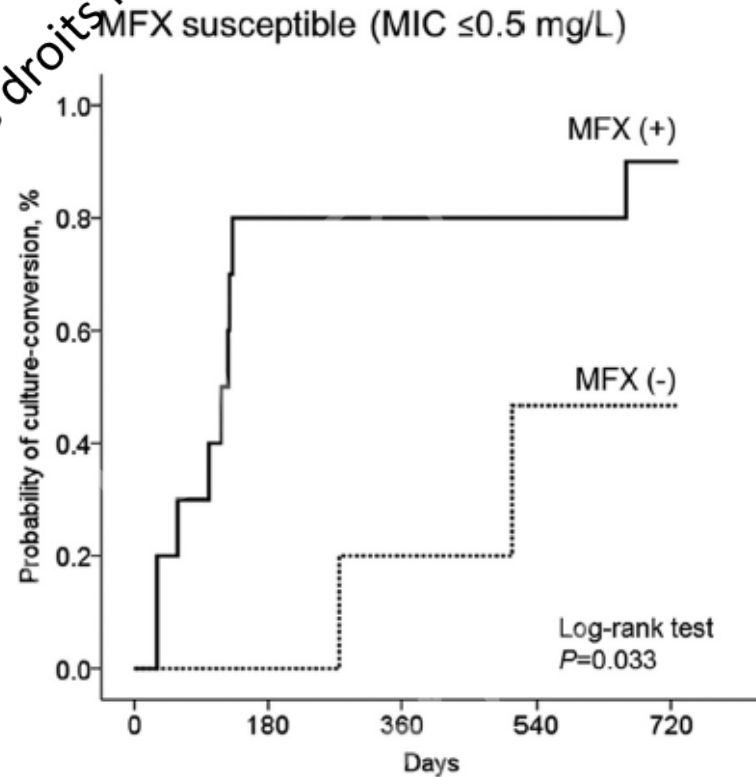
- **Mécanisme résistance** : modification cible (GyrA2/GyrB2) codée par *gyrA* et *gyrB*
- Déf : CMI MXF > 0,5 µg/mL
- Plusieurs niveaux de résistance
- [moxifloxacine] > CMI **bas niveau** résistance

Activité des FQ vis-à-vis des souches résistantes ?

Sensible

Haut-niveau

Bas-niveau



- Analyse rétrospective succès thérapeutique régime MDR
- Régime MDR +/- MXF (poso standard = 400 mg/j) vs. CMI
- **Activité de la MXF varie graduellement en fonction de la CMI initiale**

Contexte

Optimisation

Réversion de la résistance

Optimisation PK/PD
moxifloxacine

és.

Intérêt d'augmenter l'exposition MXF ?

[antibiotique]

CMI

PK Moxifloxacine

GyrA A89D=6µg/mL

GyrA D94G=4µg/mL

GyrA A90V=1µg/mL

CC=0,5µg/mL

Med =0,06µg/mL

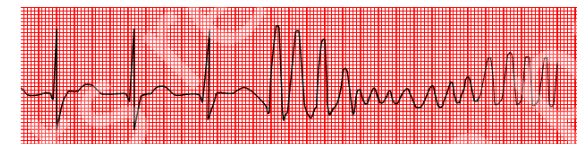
400 mg / j
ASC = 50 mg.h/L

800 mg / j
ASC = 70 mg.h/L

Modèle murin

Activité vis-à-vis des mutants résistants

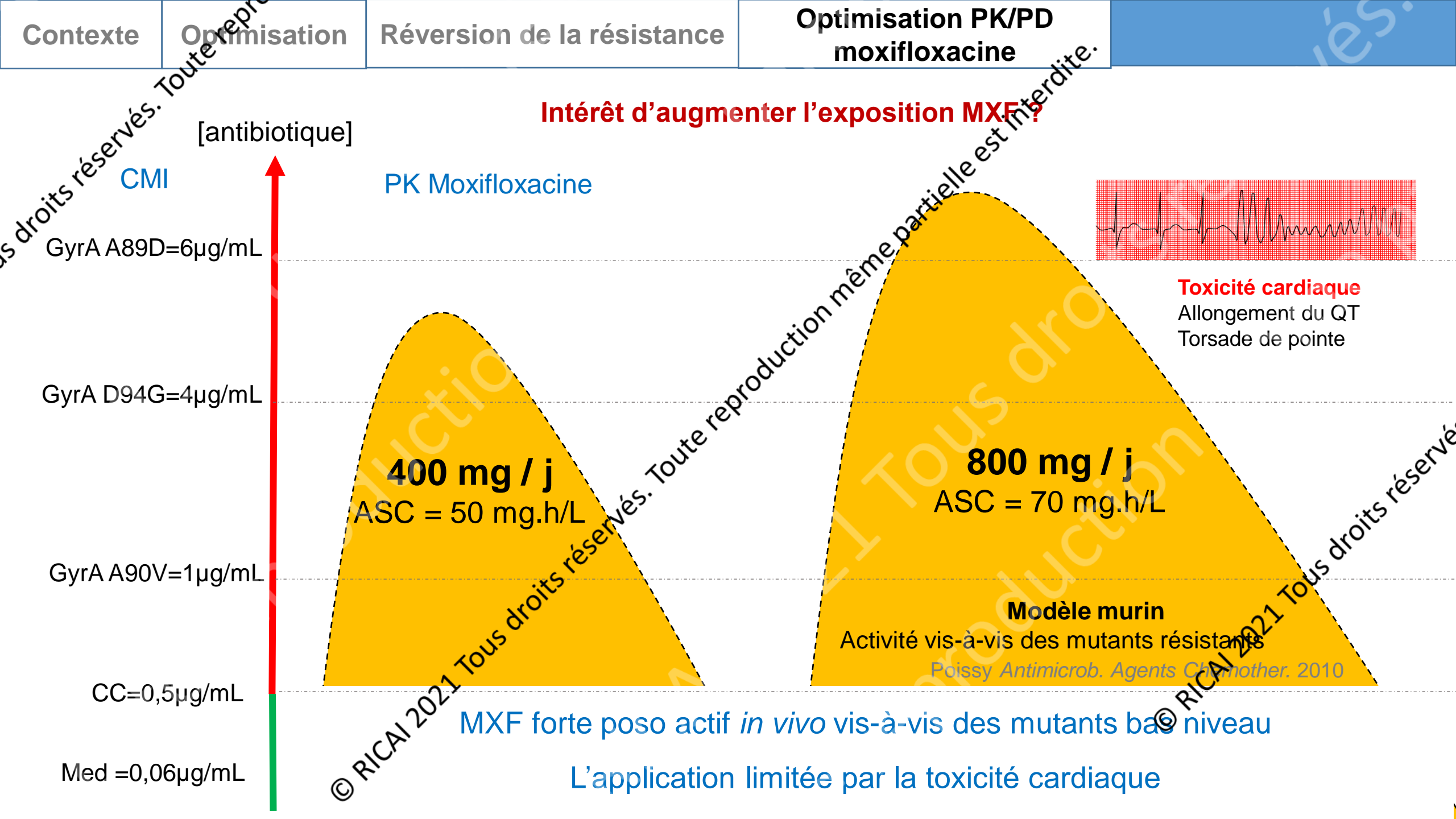
Poissy Antimicrob. Agents Chimother. 2010



Toxicité cardiaque
Allongement du QT
Torsade de pointe

MXF forte poso actif *in vivo* vis-à-vis des mutants bas niveau

L'application limitée par la toxicité cardiaque



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

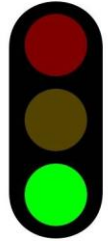
© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Intérêt d'augmenter l'exposition LVF

[antibiotique]

CMI

PK Lévofoxacin



Bonne tolérance

GyrA D94G=6µg/mL

GyrA A90V=3µg/mL

GyrA A89D=2µg/mL

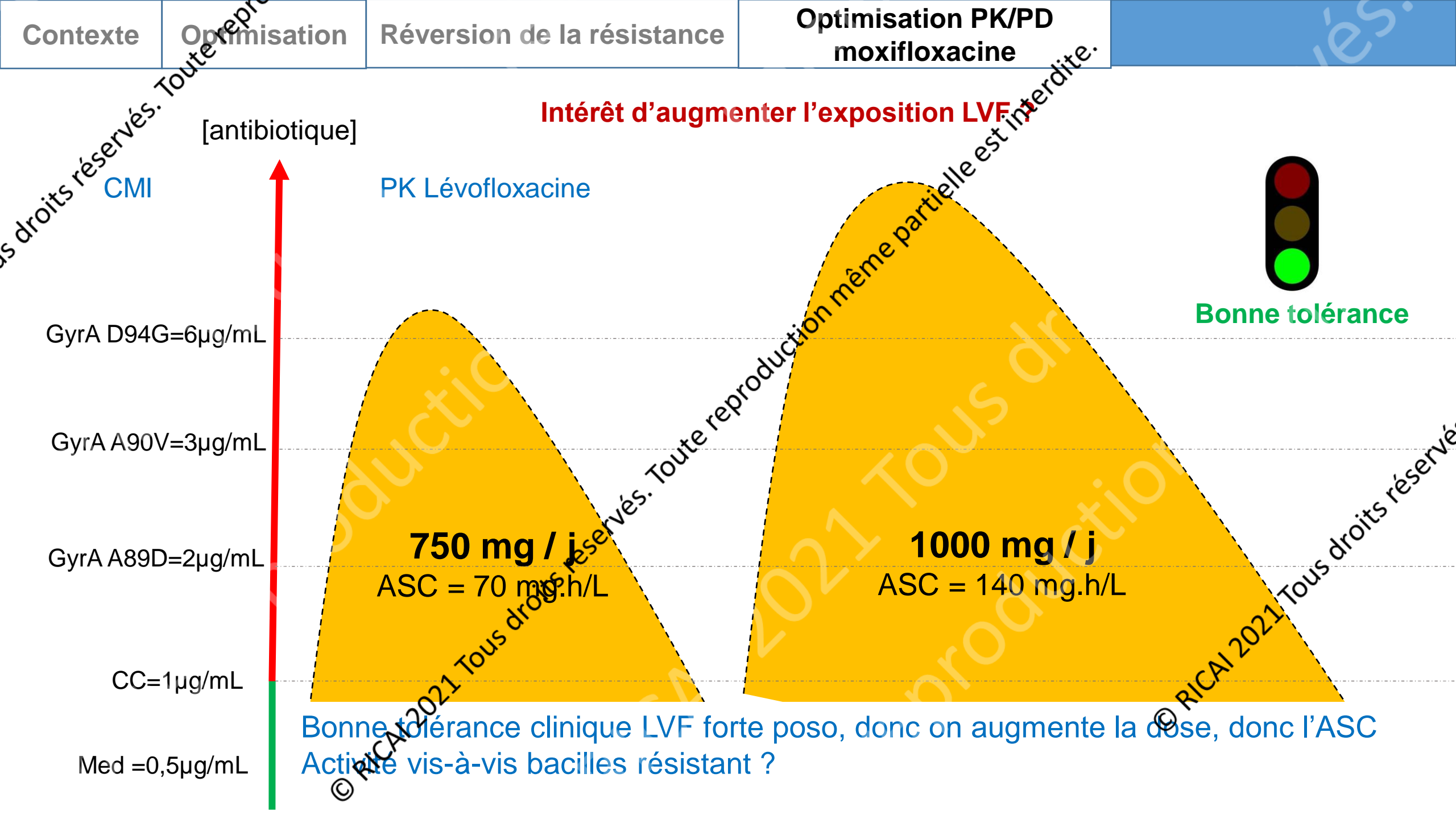
CC=1µg/mL

Med =0,5µg/mL

750 mg / j
ASC = 70 mg.h/L

1000 mg / j
ASC = 140 mg.h/L

Bonne tolérance clinique LVF forte poso, donc on augmente la dose, donc l'ASC
Active vis-à-vis bacilles résistant ?



J Antimicrob Chemother 2017; 72: 2326–2333
doi:10.1093/jac/dkx150 Advance Access publication 23 May 2017

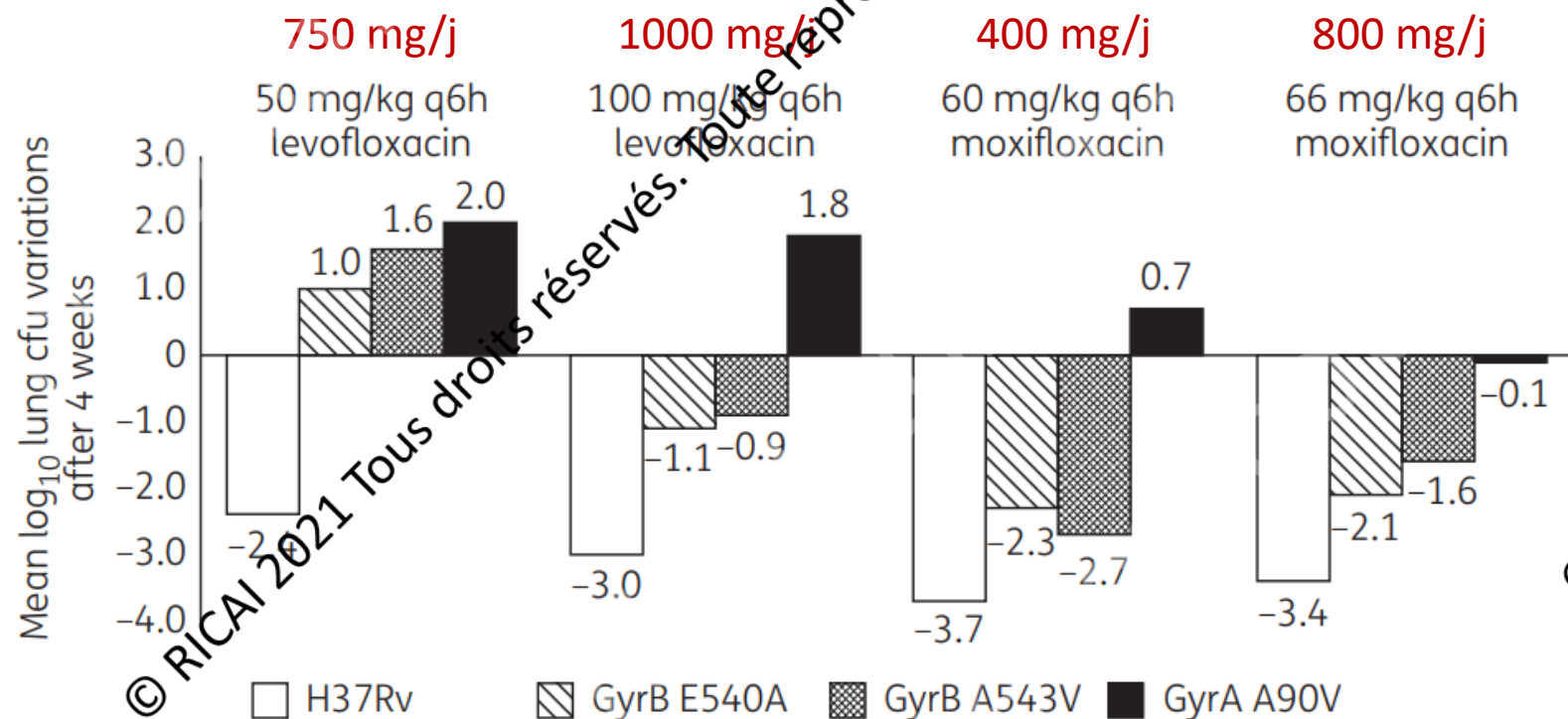
Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Are moxifloxacin and levofloxacin equally effective to treat XDR tuberculosis?

Thomas Maitre^{1,2}, Grégoire Petitjean^{3,4}, Aurélie Chauffour^{1,2}, Christine Bernard^{1,2}, Najoua El Helali³,
Vincent Jarlier^{1,2}, Florence Reibel^{1,2}, Pascal Chavanet^{5,6}, Alexandra Aubry^{1,2} and Nicolas Veziris^{1,2*}

Table 1. Fluoroquinolone MICs for H37Rv WT and GyrA A90V, GyrB E540A and GyrB A543V mutant strains of *M. tuberculosis*

<i>M. tuberculosis</i> strain	MIC (mg/L)			
	enoxacin	ofloxacin	levofloxacin	moxifloxacin
H37Rv (WT)	8	≤0.5	≤0.25	≤0.25
GyrB E540A	16	1	0.5	0.5
GyrB A543V	16	2	1	0.5
GyrA A90V	>32	8	4	2



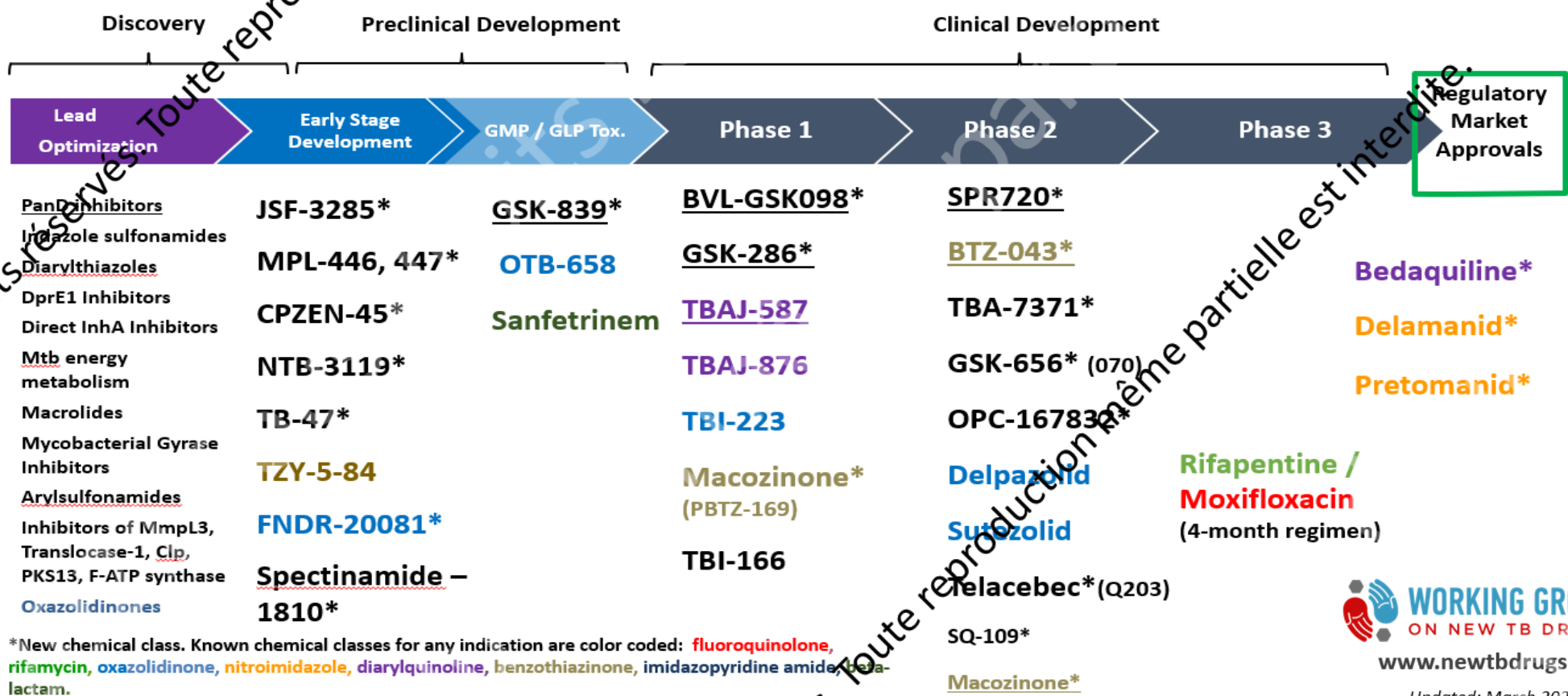
© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Contexte	Optimisation	Réversion de la résistance	Optimisation PK/PD	Conclusion - perspectives
----------	--------------	----------------------------	--------------------	---------------------------

- Dépasser la résistance aux antituberculeux
- Alternative aux nouvelles molécules = optimisation molécules déjà existantes
- Réversion de la résistance
 - Carbapénème + clavulanate (le passé)
 - Ethionamide boosté (le future)
- Optimisation PK/PD
 - Isoniazide 15 mg/kg vis-à-vis des mutants InhA
 - Moxifloxacine 800 mg vis-à-vis des mutants GyrB
- Ces principes sont applicables à d'autres antituberculeux (rifampicine, lévofloxacine, ...) et pourront être appliqués aux prochains ...

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.



*New chemical class. Known chemical classes for any indication are color coded: fluoroquinolone, rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone, imidazopyridine amide, beta-lactam.

WORKING GROUP
ON NEW TB DRUGS
www.newtbdrugs.org
Updated: March 2021



Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial

Conor D Tweed, Rodney Dawson, Divan A Bussie, Almari Conradie, Angela M Crook, Carl M Mendel, Francesca Conradie, Andreas H Diacon, Nyanda E Ntinginya, Daniel E Everitt, Frederick Haraka, Mengchun Li, Christo H van Niekerk, Alphonse Okwera, Mohammed S Rassool, Klaus Reither, Modulakgotla A Sebe, Augustine Staples, Ebrahim Variava, Melvin Spigelman

Vers un régime universel ?