

ICAP Journal Club

ICAP Journal Club est destiné au personnel et aux collaborateurs d'ICAP. Son but est de leur faire part des dernières publications scientifiques en fournissant un résumé succinct et une analyse critique des études importantes et en discutant des implications de la recherche sur le travail clinique.

Article

Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. **Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis (Schémas posologique bédaquiline-prétomanide-linézolide pour la tuberculose pharmacorésistante)**. *N Engl J Med*. 2022; 387(9):810-823.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2119430>

Résumé de l'étude

L'essai ZeNix, randomisé en aveugle partiel, a évalué l'efficacité et l'innocuité de doses alternatives de linézolide dans le traitement par voie orale bédaquiline-prétomanide-linézolide pour le traitement de la tuberculose hautement résistante aux médicaments.

Cadre de l'étude

- Sites de l'essai en Afrique du Sud (4), en Géorgie (1), en Moldavie (1) et en Russie (5).

Méthodes

- Des participants atteints de tuberculose pulmonaire ultrarésistante (XDR), de tuberculose pré-XDR ou de tuberculose résistante à la rifampicine ont été recrutés.
 - La tuberculose ultrarésistante était définie comme une résistance à la rifampicine, à une fluoroquinolone et un aminoglycoside.
 - La tuberculose pré-XDR était définie comme une résistance à la rifampicine plus une résistance à une fluoroquinolone ou à un aminoglycoside.
 - La tuberculose résistante à la rifampicine était définie comme un *Mycobacterium tuberculosis* résistant à la rifampicine (avec ou sans résistance à l'isoniazide) et n'ayant pas répondu au traitement, ou pour lequel un traitement de seconde ligne avait été arrêté en raison d'effets secondaires ≥ 6 mois avant l'enrôlement.
- Les participants étaient exclus s'ils étaient infectés par le VIH et que leur taux de cellules CD4 était inférieur à 100/mm³, s'ils présentaient un risque d'arythmie, un taux d'alanine aminotransférase et un taux d'aspartate aminotransférase supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la fourchette normale, une neuropathie périphérique de grade 3 ou plus, ou s'ils avaient déjà reçu l'un des trois médicaments de l'essai ou du délamanide pendant ≥ 2 semaines avant l'enrôlement.
- Tous les participants ont reçu un traitement pendant 26 semaines, avec la possibilité d'étendre le traitement à 39 semaines si une maladie active continue était suspectée entre les semaines 16 et 26.

- Les participants ont été assignés de manière aléatoire (1:1:1:1) à l'un des quatre schémas posologiques au linézolide, avec soit 1 200 mg, soit 600 mg par jour pendant 26 ou 9 semaines. La randomisation a été stratifiée en fonction du statut VIH et de la classification de la résistance aux médicaments.
- En plus du linézolide, tous les participants ont reçu, pendant 26 semaines, de la bédaquiline (200 mg par jour pendant 8 semaines, puis 100 mg par jour pendant 18 semaines) et du prétomanide (200 mg par jour pendant 26 semaines).
- La dose de linézolide pouvait être réduite par paliers (1 200 mg, 600 mg, 300 mg ou 0 mg) en fonction des effets indésirables.
- Des placebos appariés ont été utilisés pour que les participants, le personnel du site et l'équipe de l'essai ne soient pas informés de la dose et de la durée du traitement au linézolide.
- L'observance du traitement était contrôlée par observation directe si le participant était à l'hôpital ou en vérifiant les cartes et les flacons de médicaments pour voir si des comprimés n'avaient pas été pris lors des visites sur le site.
- Les visites ont eu lieu chaque semaine pendant les 8 premières semaines, toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 20, puis toutes les 3 semaines jusqu'à la fin du traitement. Les participants ont été suivis pendant au moins 78 semaines après la fin du traitement.
- Lors de la visite de dépistage, des échantillons d'expectoration ont été prélevés pour un frottis microscopique, un test moléculaire de résistance à la rifampicine et une culture en milieu liquide dans un système de tube indicateur de croissance des mycobactéries (MGIT). Des échantillons pour la culture dans le système MGIT ont ensuite été obtenus chaque semaine pendant 4 semaines et aux semaines 6, 8, 10, 12, 16, 20, 23 et 26, ainsi qu'à chaque visite de suivi après la fin du traitement.
- Les isolats de *M. tuberculosis* provenant des cultures de base et de la première culture positive à partir de la 16^e semaine chez les participants qui n'ont pas répondu au traitement ont été envoyés pour la concentration minimale inhibitrice (CMI) de bédaquiline, de prétomanide et de linézolide dans le MGIT, les tests de sensibilité aux médicaments dans le MGIT pour les médicaments de première intention (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol et streptomycine), la kanamycine et la moxifloxacine, et pour le séquençage du génome entier. Les isolats de *M. tuberculosis* des participants présentant une récurrence de la tuberculose ont été analysés à l'aide du séquençage du génome entier afin de distinguer la rechute de la réinfection.
- Les effets indésirables ont été enregistrés à chaque visite de l'essai, et des tests d'innocuité en laboratoire ont été effectués chaque semaine pendant les 8 premières semaines et lors des visites prévues pendant le traitement. Des contrôles électrocardiographiques, des examens pour évaluer la vision et des évaluations de la neuropathie périphérique ont également été effectués à intervalles réguliers.

- Le principal critère d'évaluation était l'incidence d'une issue défavorable, définie comme un échec thérapeutique ou une rechute (clinique ou bactériologique) 26 semaines après la fin du traitement.
 - L'échec du traitement bactériologique était défini comme le fait de ne pas atteindre ou de ne pas maintenir un statut de culture négative pendant le traitement.
 - L'échec du traitement clinique était défini comme un changement du traitement antituberculeux spécifié par le protocole en raison d'un manque d'efficacité clinique, d'un retraitement pour la tuberculose ou d'un décès lié à la tuberculose 26 semaines après la fin du traitement.
- La négativation des cultures était définie comme au moins deux échantillons consécutifs à culture négative obtenus à au moins 7 jours d'intervalle. La rechute était définie comme un statut de négativation des cultures qui n'a pas été maintenu pendant le suivi, et une culture positive d'une souche de *M. tuberculosis* a été confirmée comme étant génétiquement identique à celle de base.
- Les participants ont été considérés comme présentant un résultat favorable s'ils continuaient de présenter un statut de culture négative pendant le traitement jusqu'à la fin du suivi et s'ils n'avaient pas déjà été classés comme présentant un résultat défavorable.
- Les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'échec du traitement bactériologique ou clinique et la rechute 78 semaines après la fin du traitement, ainsi que le délai de négativation des cultures d'expectoration.
- Les événements indésirables qui sont survenus ou se sont aggravés pendant la période de traitement ont été définis comme des événements survenus entre le début du traitement et 14 jours après la fin du traitement. Tous les participants qui ont reçu au moins une dose d'un médicament de l'essai ont été inclus dans la population de l'analyse de l'innocuité.
- Une population en intention de traiter modifiée a été utilisée pour les analyses primaires, définie comme étant tous les participants ayant fait l'objet d'une randomisation, à l'exception de ceux qui ont été exclus en raison de violations du protocole avant la randomisation ; de ceux dont on a déterminé qu'ils n'étaient pas atteints de tuberculose résistante aux médicaments (ce qui a été confirmé par un échantillon d'expectoration obtenu dans les 3 mois précédant le dépistage) ; de ceux qui ont été perdus de vue après un traitement réussi ; ou de ceux qui sont décédés des suites d'une cause non liée à la tuberculose.

Population de l'étude et suivi

- Au total, 248 participants ont été dépistés et 181 participants ont subi une randomisation entre novembre 2017 et décembre 2019. 45 participants ont été affectés à chaque groupe, à l'exception du groupe ayant reçu 1 200 mg de linézolide pendant 9 semaines, qui comptait 46 participants.
- Dans l'ensemble, 41,4 % des participants avaient une tuberculose XDR, 47,0 % une tuberculose pré-XDR et 11,6 % une tuberculose résistante à la rifampicine. Tous les

participants atteints de tuberculose résistante à la rifampicine présentait une résistance à l'isoniazide ; ils ont donc été classés comme ayant une tuberculose multirésistante.

- Parmi les participants randomisés, 67 % étaient des hommes, 64 % étaient blancs et 80 % étaient séronégatifs au VIH.
- Parmi les 143 participants dont au moins une culture positive a été analysée entre le dépistage et la 4^e semaine, 11 avaient des isolats de base résistants à au moins un médicament de l'essai.

Principal résultat

- Dans les analyses en intention de traiter modifiées, les participants ont été classés comme présentant un résultat favorable à 26 semaines chez :
 - 93 % des participants ayant reçu 1 200 mg de linézolide pendant 26 semaines.
 - 89 % des participants ayant reçu 1 200 mg de linézolide pendant 9 semaines.
 - 91 % des participants ayant reçu 600 mg de linézolide pendant 26 semaines.
 - 84 % des participants ayant reçu 600 mg de linézolide pendant 9 semaines.
- L'échec du traitement ou la rechute bactériologique représentait cinq des 19 résultats défavorables à 26 semaines de suivi.

Résultats secondaires

- Dans les analyses en intention de traiter modifiées, les participants ont été classés comme présentant un résultat favorable à 78 semaines chez :
 - 93 % des participants ayant reçu 1 200 mg de linézolide pendant 26 semaines.
 - 89 % des participants ayant reçu 1 200 mg de linézolide pendant 9 semaines.
 - 89 % des participants ayant reçu 600 mg de linézolide pendant 26 semaines.
 - 80 % des participants ayant reçu 600 mg de linézolide pendant 9 semaines.
- Trois participants ont présenté des résultats défavorables après 78 semaines de suivi, dont deux qui avaient reçu 600 mg de linézolide pendant 9 semaines et qui ont eu une rechute bactériologique et un qui présentait une résistance de base à la bédaquiline et au linézolide. En outre, un participant qui avait reçu 600 mg de linézolide pendant 26 semaines a été traité à nouveau pour une tuberculose après 39 semaines de suivi, sans cultures positives.
- Les délais médians de négativation des cultures étaient les suivants :
 - 4 semaines (écart interquartile [IQR], 2 à 8) dans les groupes ayant reçu 1 200 mg de linézolide pendant 26 semaines ou 9 semaines.
 - 6 semaines (écart interquartile [IQR], 3 à 8) dans les groupes ayant reçu 600 mg de linézolide pendant 26 semaines ou 9 semaines.
 - 6 semaines (écart interquartile [IQR], 3 à 10) dans les groupes ayant reçu 600 mg de linézolide pendant 9 semaines ou 9 semaines.

Résultats de l'innocuité

- Au moins un événement indésirable est survenu ou s'est aggravé pendant le traitement chez 86,2 % des participants, et des événements indésirables graves ont été signalés par 6,1 % d'entre eux.
- La dose de linézolide a été modifiée (interrompue, réduite ou arrêtée) chez :
 - 51 % des participants ayant reçu 1 200 mg de linézolide pendant 26 semaines.

- 30 % des participants ayant reçu 1 200 mg de linézolide pendant 9 semaines.
- 13 % des participants ayant reçu 600 mg de linézolide pendant 26 semaines.
- Une neuropathie périphérique de grade 3 ou inférieur a été rapportée chez :
 - 38 % des participants ayant reçu 1 200 mg de linézolide pendant 26 semaines.
 - 24 % des participants ayant reçu 1 200 mg de linézolide pendant 9 semaines.
 - 24 % des participants ayant reçu 600 mg de linézolide pendant 26 semaines.
 - 13 % des participants ayant reçu 600 mg de linézolide pendant 9 semaines.
- Quatre participants, qui avaient tous reçu 1 200 mg de linézolide pendant 26 semaines, ont présenté une neuropathie optique qui s'est résolue.
- Une myélosuppression confirmée en laboratoire a été rapportée chez :
 - 22 % des participants ayant reçu 1 200 mg de linézolide pendant 26 semaines.
 - 15 % des participants ayant reçu 1 200 mg de linézolide pendant 9 semaines.
 - 2 % des participants ayant reçu 600 mg de linézolide pendant 26 semaines.
 - 7 % des participants ayant reçu 600 mg de linézolide pendant 9 semaines.
- Dans tous les groupes de traitement, 26 % des participants ont présenté un ou plusieurs effets indésirables liés au foie, avec un nombre similaire dans chaque groupe.

Analyse critique

L'essai ZeNix, randomisé en aveugle partiel, a révélé qu'un schéma posologique oral de bédaquiline-prétomanide-linézolide avec 600 mg de linézolide par jour pendant 26 semaines présentait le profil risques-avantages le plus favorable parmi les quatre schémas posologiques étudiés pour le traitement de la tuberculose hautement résistante aux médicaments. Ce schéma posologique présentait un profil d'effets secondaires plus favorable que les schémas contenant 1 200 mg de linézolide et une incidence plus faible d'échec thérapeutique par rapport au groupe ayant reçu 600 mg de linézolide pendant 9 semaines.

Les points suivants devraient être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de l'étude :

- Aucune population de référence de soins standard n'a été utilisée dans le cadre de cet essai, ce qui rend difficile l'évaluation de l'efficacité observée des schémas posologiques de l'essai. Cependant, l'efficacité observée est cohérente avec celle de l'étude Nix-TB.¹
- Une incidence plus élevée de neuropathie périphérique a été rapportée parmi les participants sud-africains que parmi ceux de Géorgie, de Moldavie ou de Russie, mais aucun facteur explicatif n'a pu être identifié, y compris le statut VIH, ce qui suggère que cette constatation justifie des recherches supplémentaires.
- Les analyses de sous-groupes prévues ont révélé que l'âge, le sexe et le statut VIH n'influençaient pas les résultats. Cependant, 80 % des participants étaient séronégatifs et ceux dont le nombre de cellules CD4 était inférieur à 100/mm³ ont été exclus, ce qui limite la généralisation de ces résultats dans les populations de personnes vivant avec le VIH, en particulier parmi celles dont la maladie est avancée.
- Sur les 11 participants identifiés avec une résistance de base à au moins un médicament de l'essai, seuls trois ont présenté un résultat microbiologique défavorable et tous trois ont reçu 1 200 mg de linézolide pendant 9 semaines. Cela suggère que les personnes recevant un

traitement de plus courte durée pourraient être plus vulnérables à l'échec thérapeutique et souligne la nécessité d'effectuer des tests de sensibilité aux médicaments.

- Même avec le schéma posologique privilégié, près d'un quart des participants présentaient une neuropathie périphérique. Cela pourrait rendre le schéma posologique difficile à administrer, tant pour les patients que pour les programmes.

Implications

L'essai ZeNix, randomisé en aveugle partiel, a révélé qu'un schéma posologique oral de bédaquiline-prétomanide-linézolid avec 600 mg de linézolide par jour pendant 26 semaines présentait le profil risques-avantages le plus favorable parmi les quatre schémas posologiques étudiés pour le traitement de la tuberculose hautement résistante aux médicaments. Le schéma posologique bédaquiline-prétomanide-linézolid a l'avantage d'être un schéma posologique entièrement oral avec une efficacité élevée, mais l'incidence élevée d'effets indésirables avec 1 200 mg de linézolide rend son administration difficile. Une dose plus faible de 600 mg de linézolide, avec moins d'effets toxiques et une efficacité similaire, a le potentiel d'améliorer les taux d'achèvement du traitement et les résultats en matière de tuberculose.

Références bibliographiques

- 1) Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis (Traitement de la tuberculose pulmonaire hautement résistante aux médicaments). *N Engl J Med.* 2020 ; 382 : 893-902.