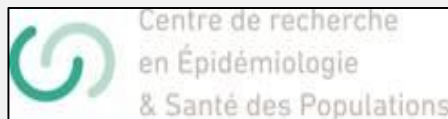


Tuberculose (y compris multirésistante)

Pr. Stéphane Jauréguiberry

- Service des maladies infectieuses et médecine tropicale, AP-HP, Hôpital Bicêtre, Kremlin Bicêtre, France
- CESP INSERM / Université Paris Saclay, France
 - Centre National de Référence du Paludisme
 - Société de Médecine des Voyages



ePILLY Trop

Maladies infectieuses tropicales



3^e édition web

mise à jour juin 2022

www.infectiologie.com

avec le soutien de



Le Collège des universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)
La Société Francophone de Médecine Tropicale et Santé Internationale (SFMTSI)
La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)
La Société de Médecine des Voyages (SMV)

ont la joie de vous annoncer la sortie de la 3^e édition web du

ePILLY Trop

le jeudi 16 Juin 2022 lors des 23^{es} Journées Nationales d'Infectiologie à Bordeaux.

L'ePILLY Trop est un ouvrage d'infectiologie tropicale collectif, gratuit et accessible en ligne du CMIT, de la SFMTSI, de la SPILF et de la SMV. Il est destiné avant tout aux médecins et aux étudiants en médecine des pays francophones du « Sud » mais aussi aux collègues du « Nord » amenés à prendre en charge les pathologies infectieuses des migrants et des voyageurs. Le format se veut pratique et didactique avec des recommandations tenant compte du niveau de recours sanitaire disponible.

L'édition 2022, faisant suite aux éditions de 2012 et 2016, a été revue, augmentée et actualisée. Elle présente des chapitres révisés par de nouveaux ou d'anciens auteurs, tenant compte des évolutions de l'épidémiologie, des capacités de diagnostic et de thérapeutiques des pays à ressources limitées.

L'utilisation de l'ePILLY Trop est facilitée par des renvois automatiques vers les chapitres correspondants à partir de mots-clés et par des liens avec les principaux sites ou textes en ligne sur le web. Quatre-vingt-sept cas cliniques présentés à la fin du sommaire permettent un entraînement personnel ou une utilisation pédagogique en groupes.

Connection (accès gratuit) :

<https://www.infectiologie.com/fr/pillytrop.html>

Afin de bénéficier de l'ouverture directe des 87 cas cliniques du sommaire, il est indispensable de garder le fichier PDF «Livre_ePILLYtrop2022.pdf» et le dossier «Cas_cliniques_ePILLYtrop2022» ensemble dans un même dossier.

Éditions Alinéa Plus • 8 rue Froidevaux 75014 Paris • contact@alineaplus.fr

LA MALADIE



Robert Koch



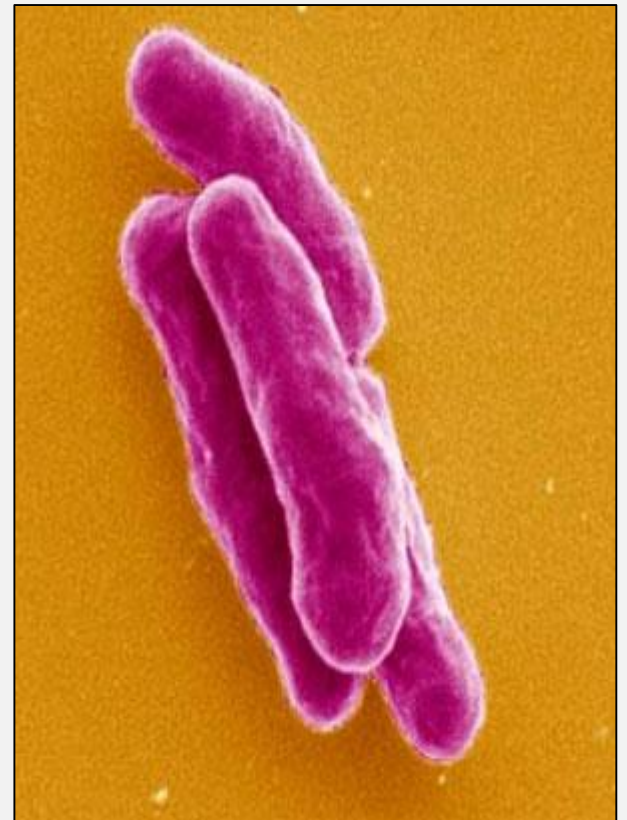
Albert Calmette

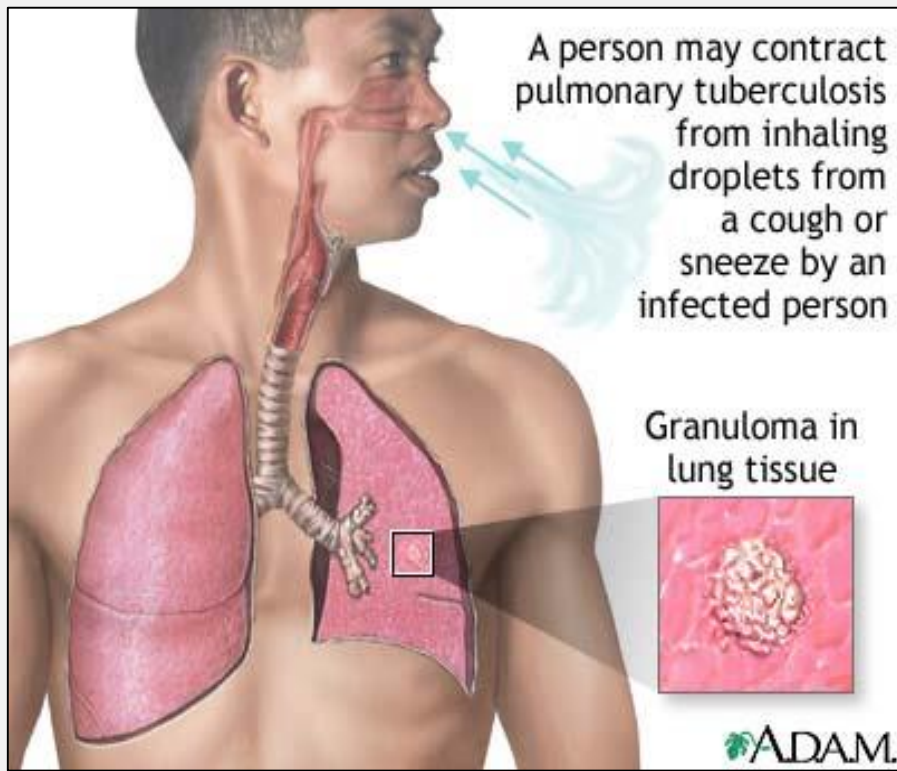


Camille Guérin

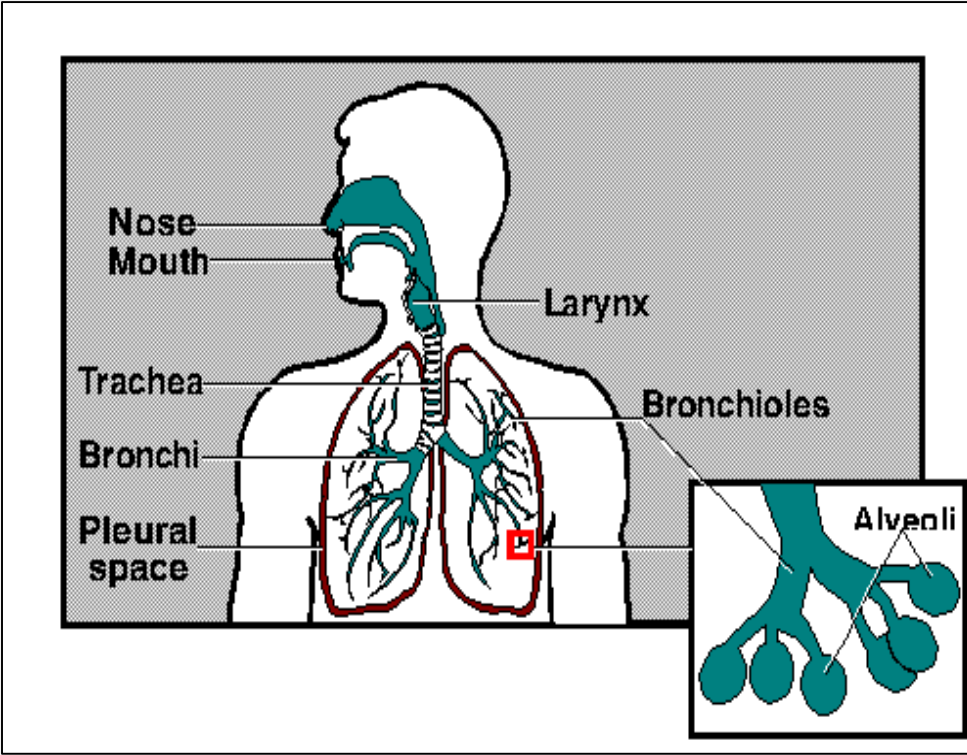
Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

BK : découvert en 1882



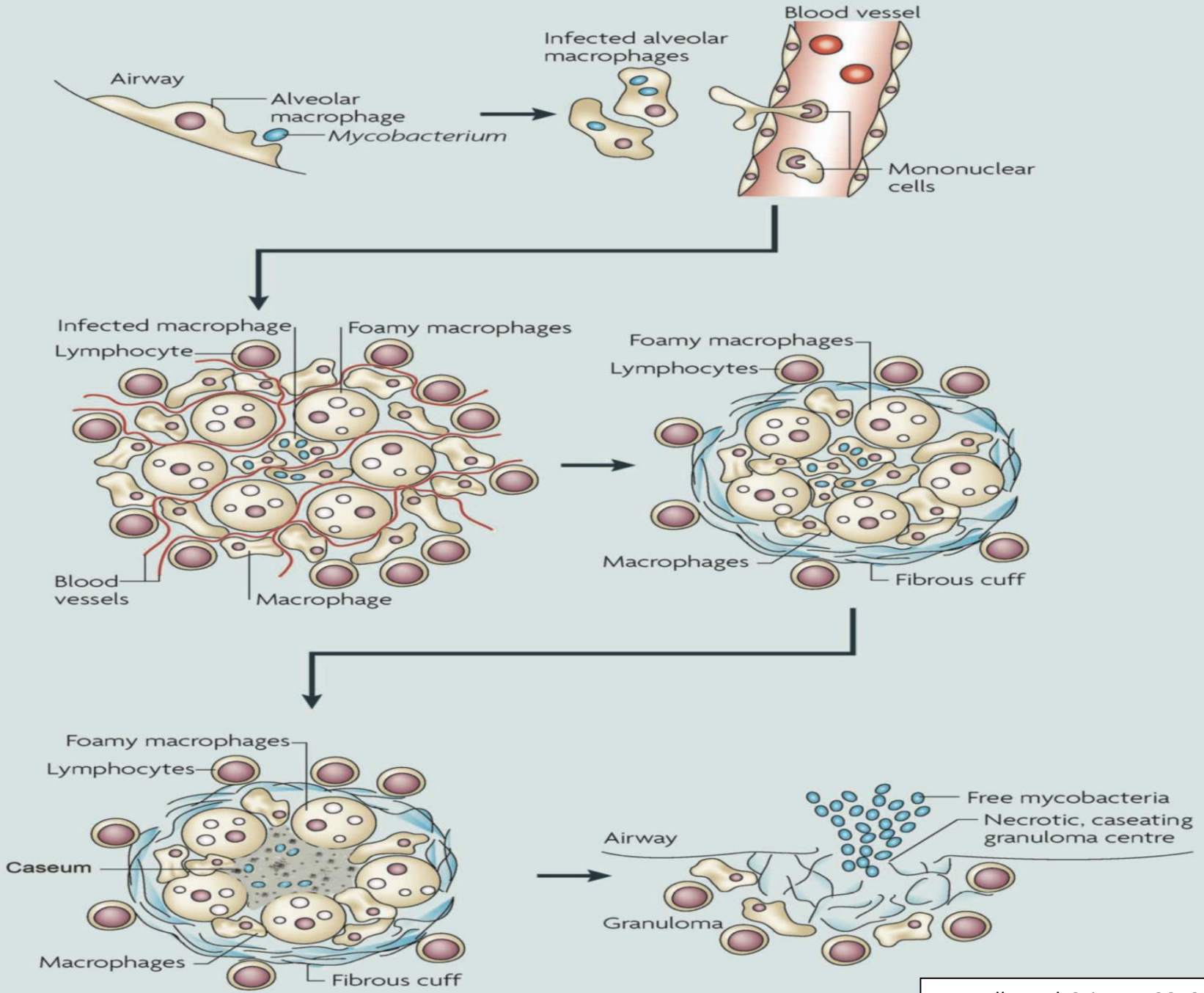


Gouttelette de Pflügge



Physiopathologie

- Pénétration : toujours pulmonaire !!
 - Rares exceptions : inoculation
- Granulome dépassé
- Population de BK intra et extracellulaire
- Multiplication, atteinte des relais ganglionnaires
- Diffusion macrophagique :
 - lymphatique
 - hématogène
- Dissémination zones vascularisées :
 - Apex pulmonaires, reins, corps vertébraux, os, méninges...



Immunité antituberculeuse

- Monocytes/macrophages
- Lymphocytes T CD4+, CD8+
- Immunité à **médiation cellulaire**
- Déficit de l'immunité cellulaire

Condition OR or RR

Immune suppression

HIV-positive and tuberculin skin test-positive 50-110
AIDS 110-170

Solid organ transplantation related to immunosuppressant therapy 20-74

Receiving anti-TNF- α treatment 1.5-17

Corticosteroids >15 mg prednisolone equivalent per day for >2-4 weeks[#] 4.9

Malignancy 4-8

Haematological malignancy (leukemias, lymphomas) 16

Carcinoma of the head or neck and lung 2.5-6.3

Gastrectomy 2.5

Jejunioileal bypass 27-63

Silicosis 30

Chronic renal failure/haemodialysis 10-25

Diabetes mellitus 2-3.6

Smoking 2-3

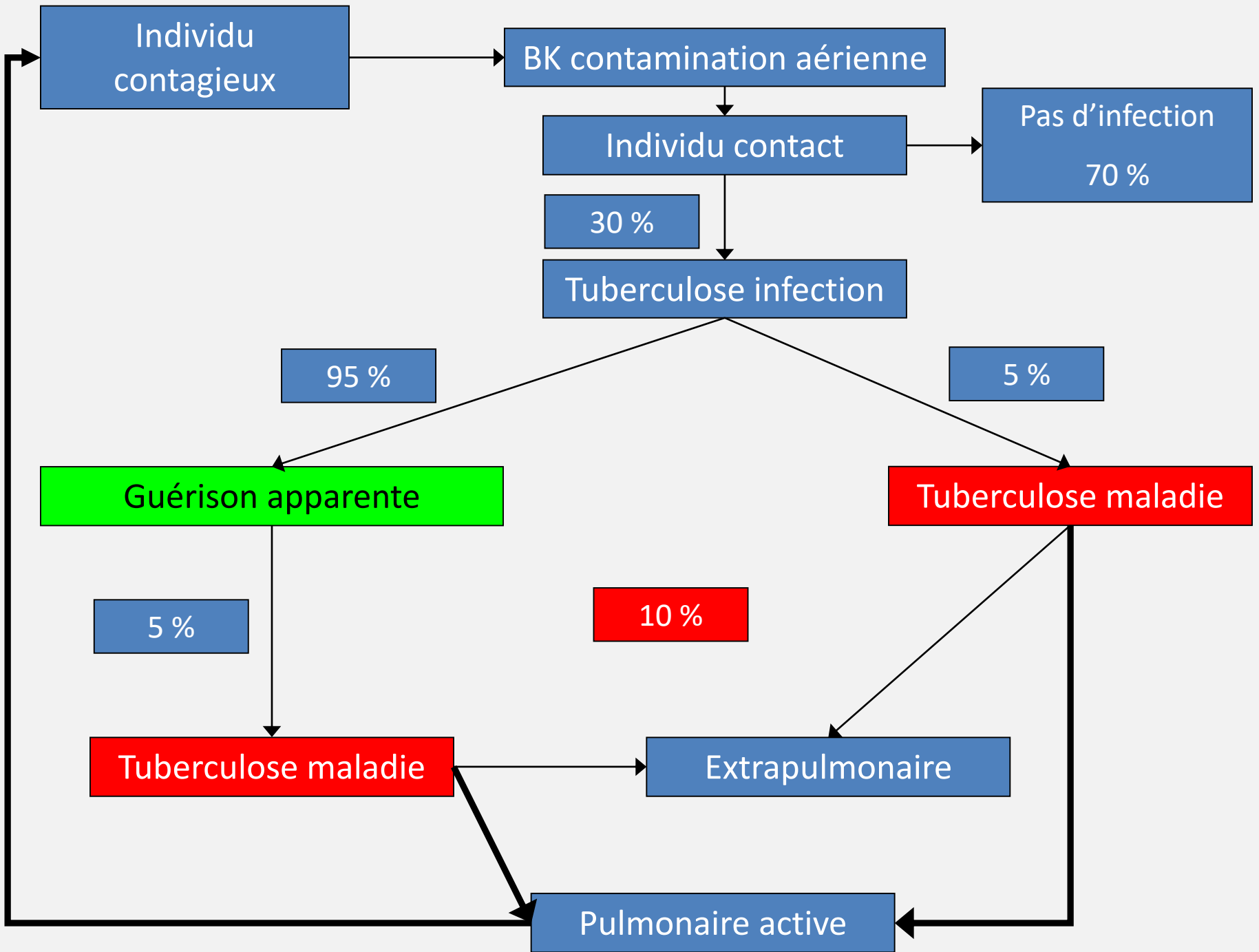
Excessive alcohol use 3

Underweight 2.0-2.6

Age <5 yrs (table 3) 2-5

Risque de développer une TM selon le terrain

Synthèse d'études rétrospectives et prospectives



Individu contagieux

BK contamination aérienne

Individu contact

Pas d'infection
70 %

30 %

Tuberculose infection

95 %

5 %

Guérison apparente

Tuberculose maladie

5 %

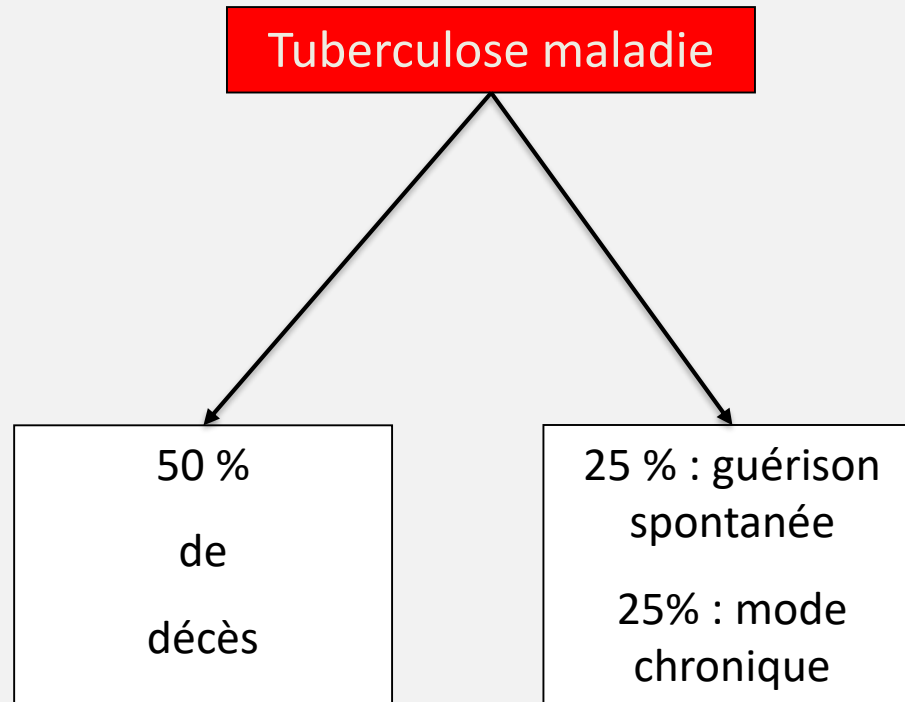
10 %

Tuberculose maladie

Extrapulmonaire

Pulmonaire active

Histoire naturelle sans traitement



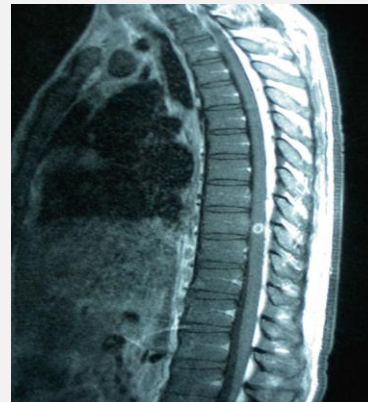
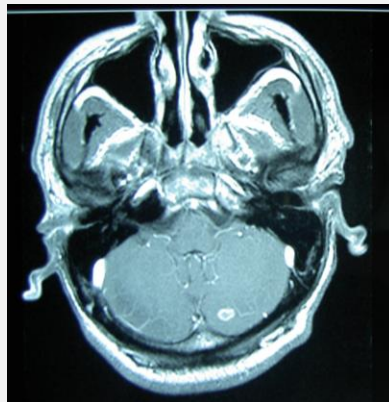
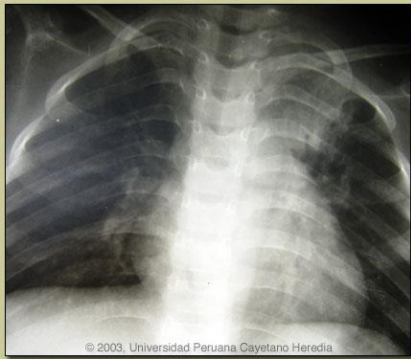
Nosologie

Primo infection
tuberculeuse

Infection tuberculeuse
latente

Tuberculose maladie
• Primaire
(pulmonaire)

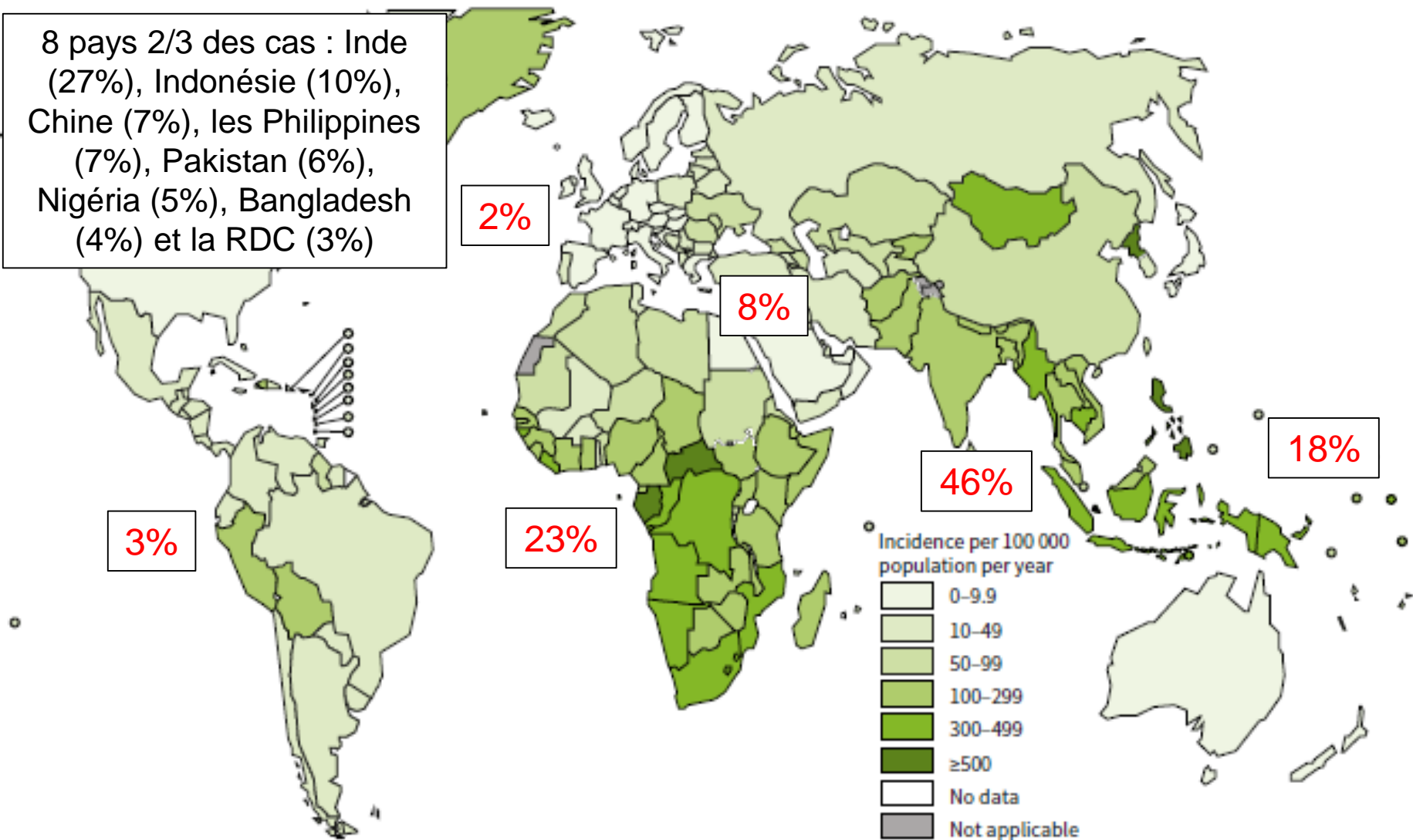
Tuberculose maladie
(tous les organes...)
• De dissémination
• De réactivation



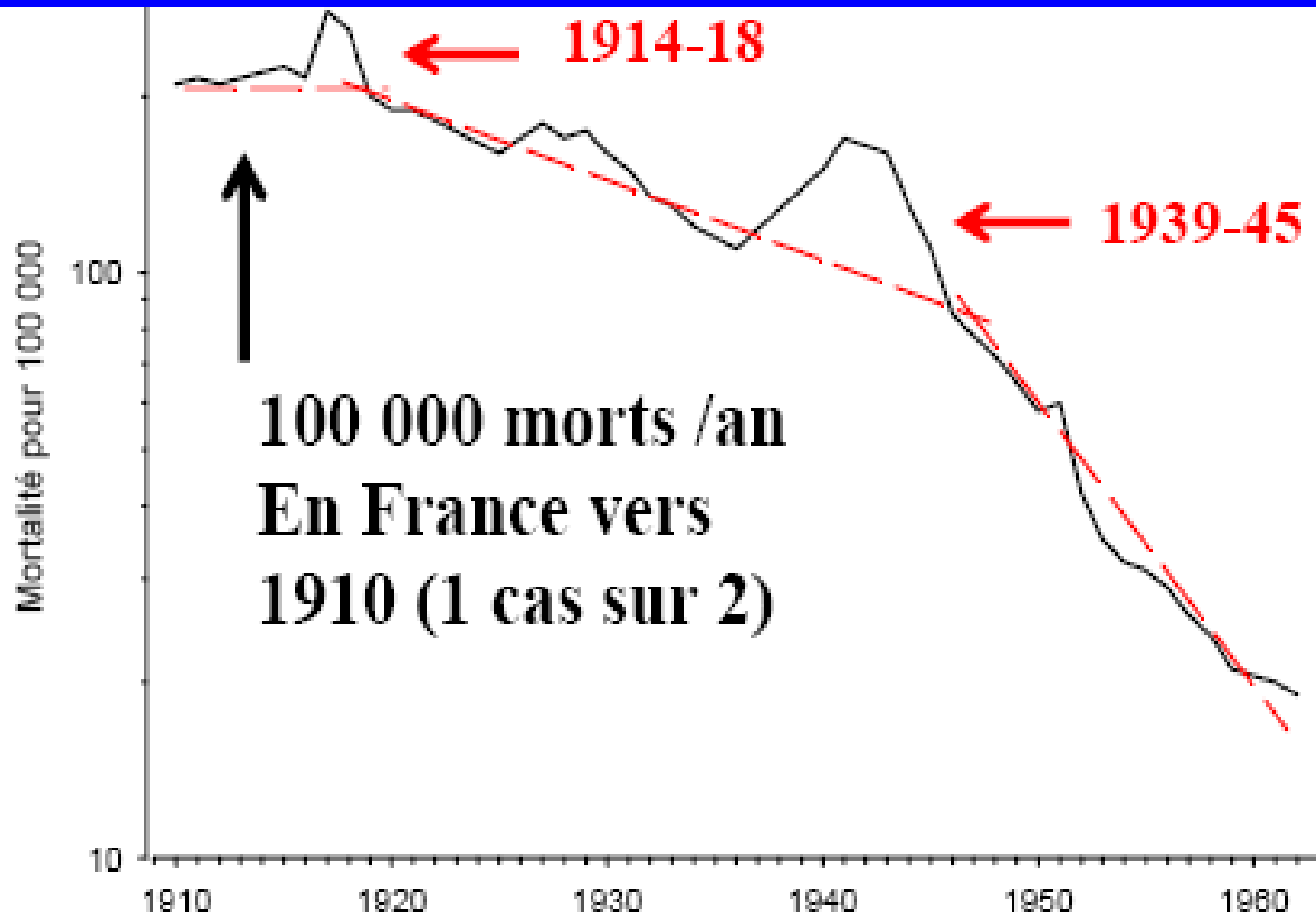
Epidémiologie Monde et France

Taux d'incidence estimés de tuberculose pour 100 000, OMS, 2022

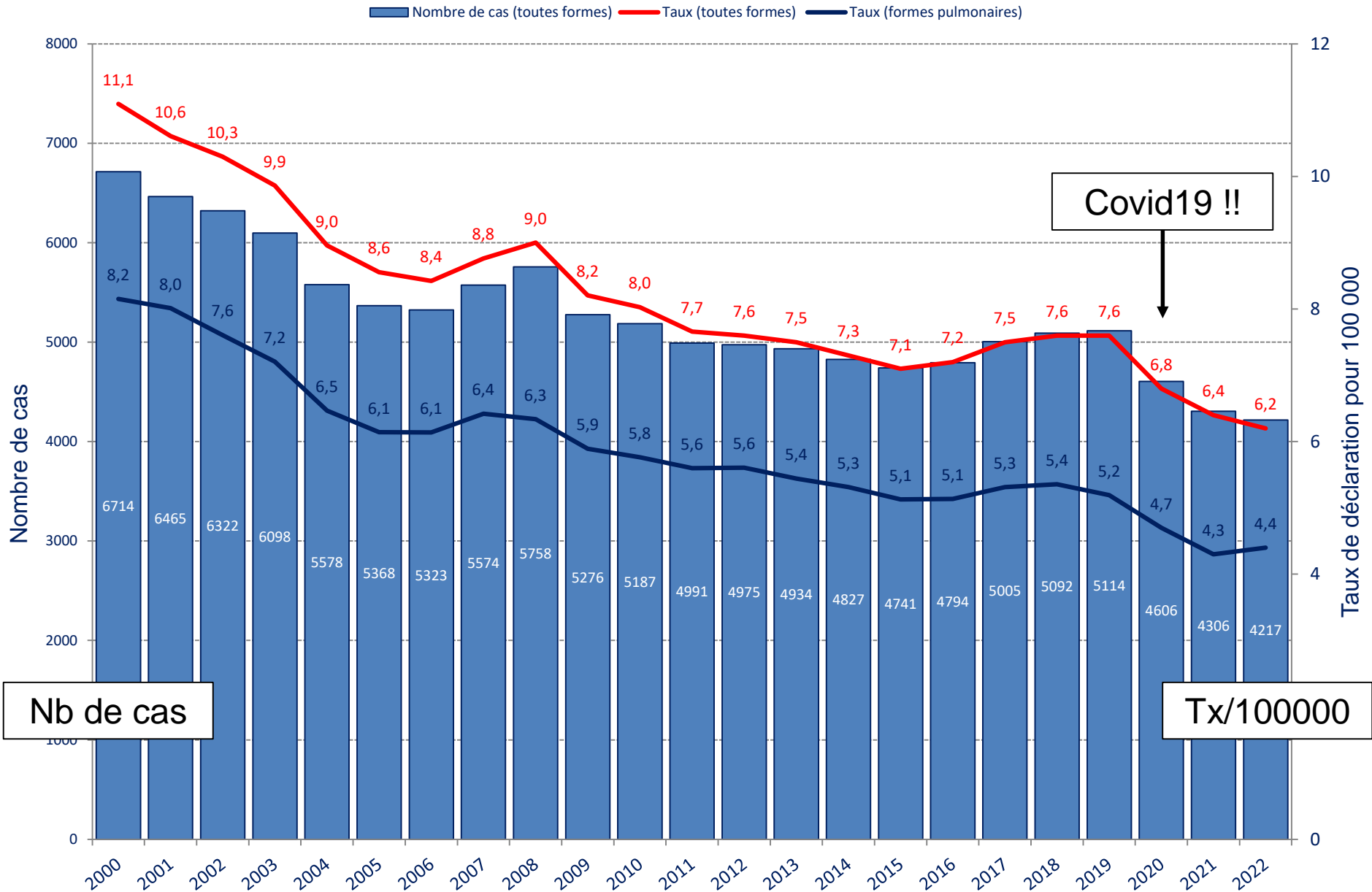
8 pays 2/3 des cas : Inde (27%), Indonésie (10%), Chine (7%), les Philippines (7%), Pakistan (6%), Nigéria (5%), Bangladesh (4%) et la RDC (3%)



Diminution « spontanée » de l'incidence de la mortalité par tuberculose, en France entre 1910 et 1960

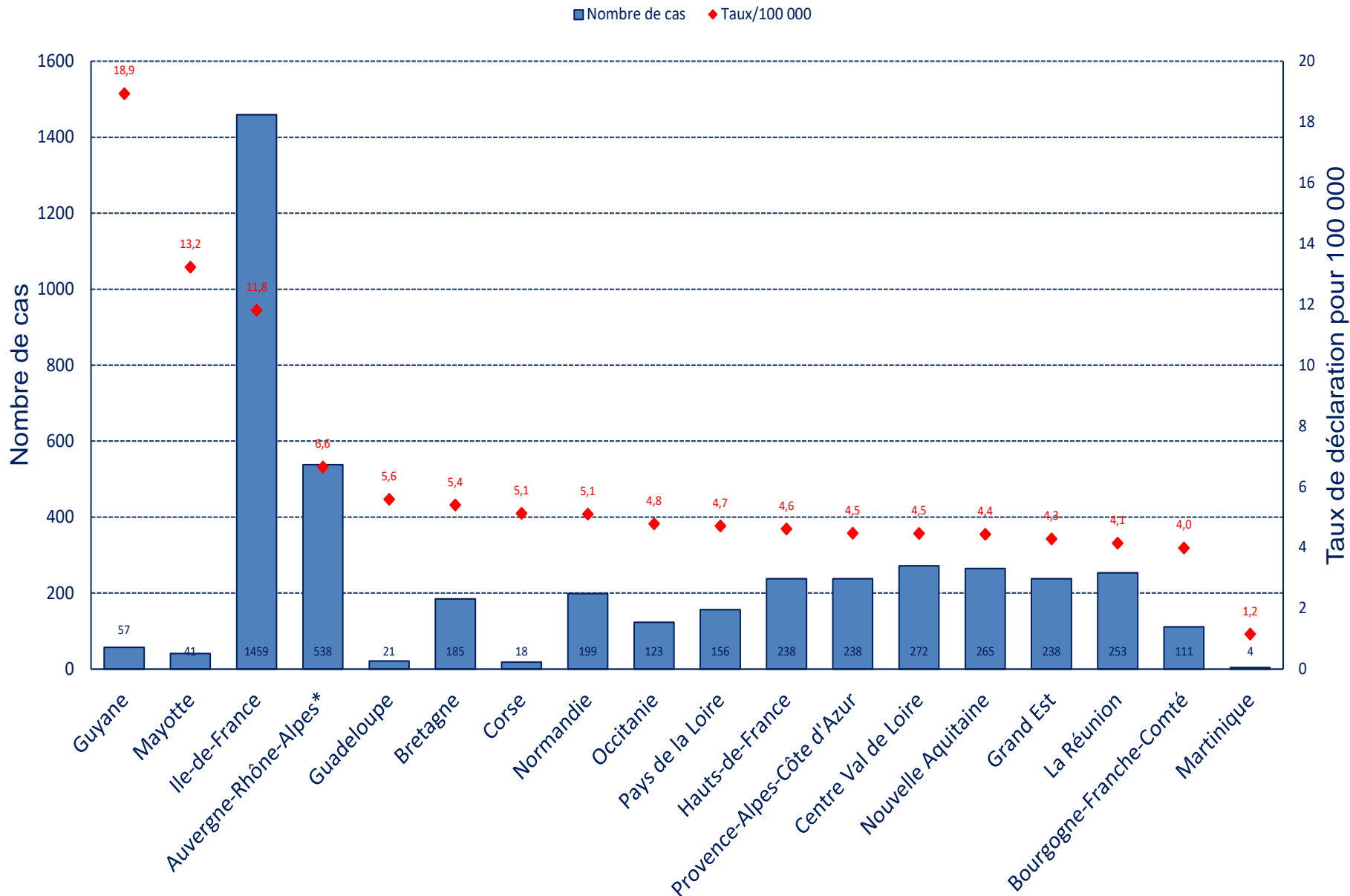


Nombre total de cas et taux de déclaration de tuberculose, France, 2000-2023
 (source:DO tuberculose; données de population: ELP, Insee) (données 2023 provisoires)



Nombre de cas et taux de déclaration de tuberculose par région de résidence, France, 2022

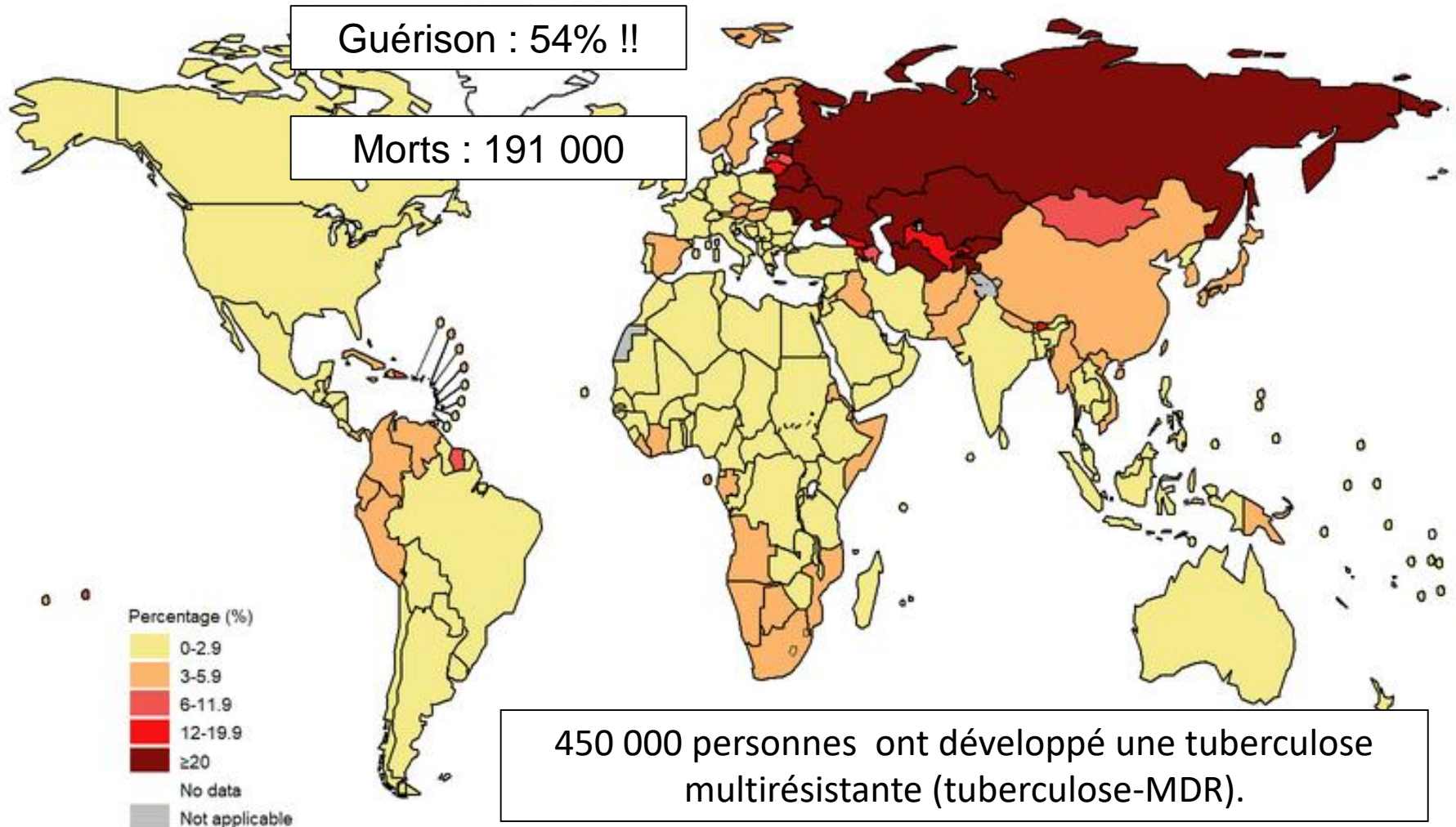
(source: DO tuberculose; données de population: ELP, Insee)

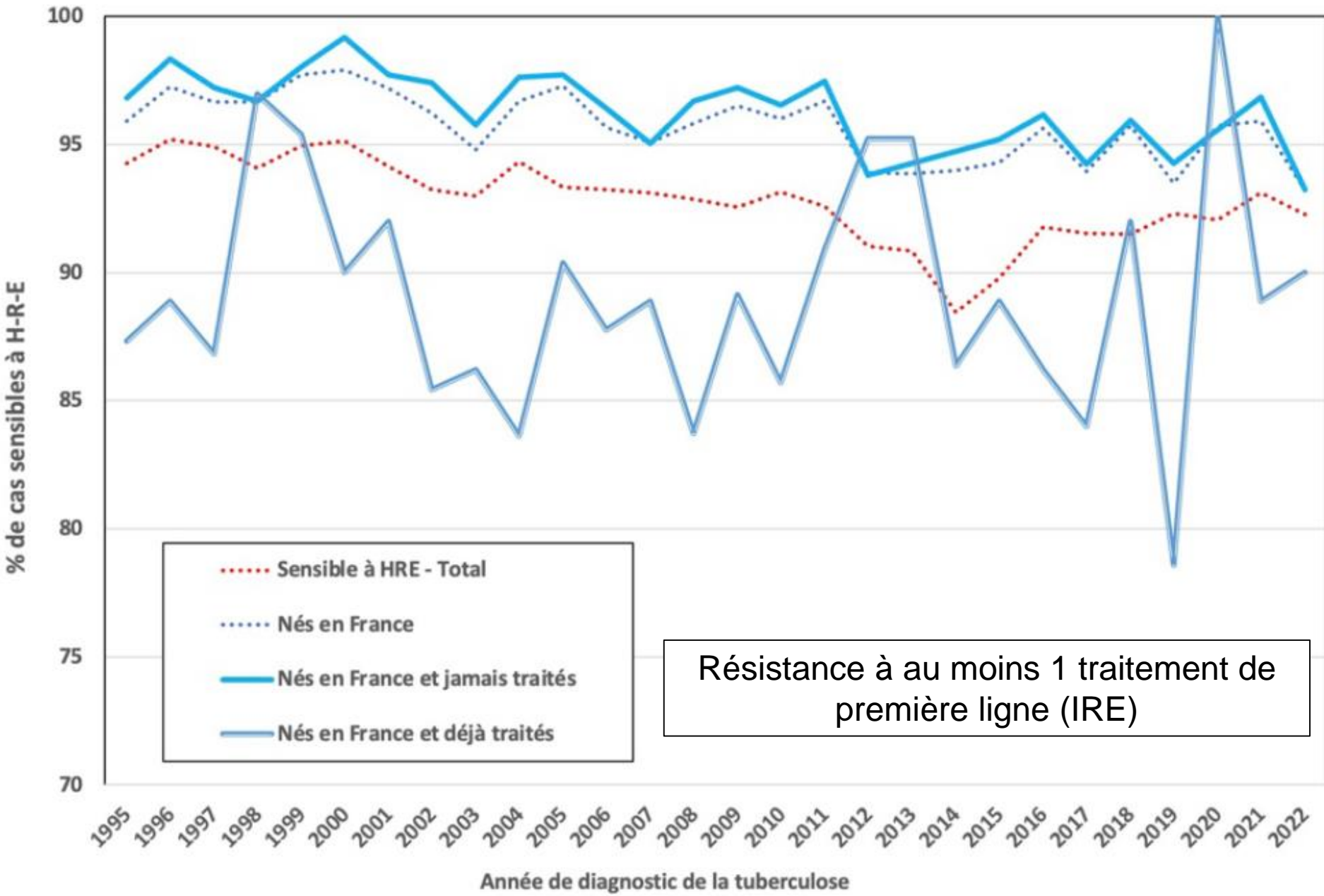


Région de résidence

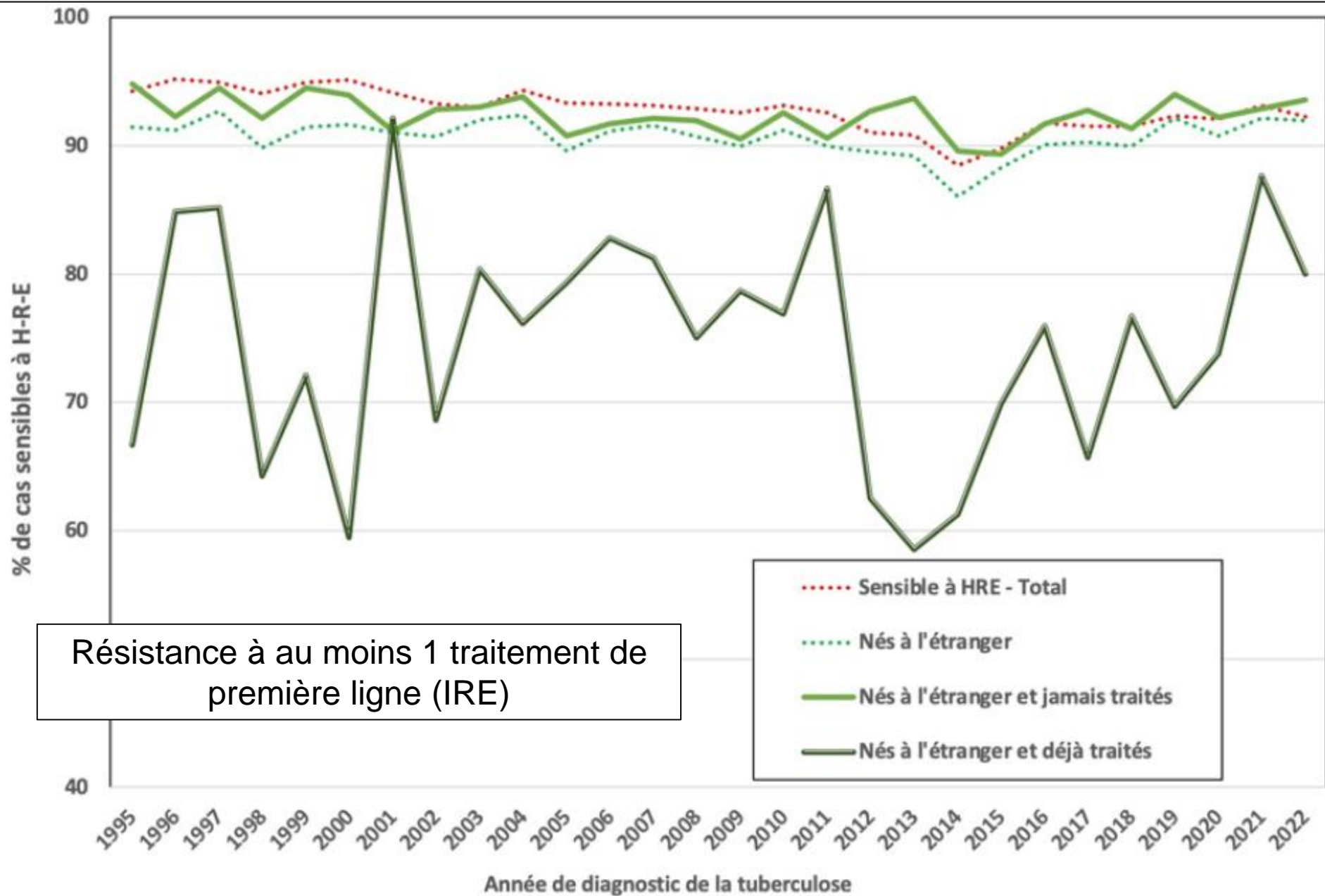
Santé Publique France, Inserm, déc 2023

Pourcentage de nouvelles TB MDR/RR-TB, en 2021, OMS

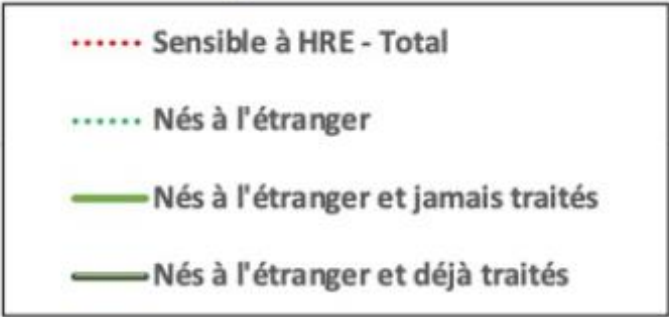




Résistance à au moins 1 traitement de première ligne (IRE)



Résistance à au moins 1 traitement de première ligne (IRE)



En 2022...

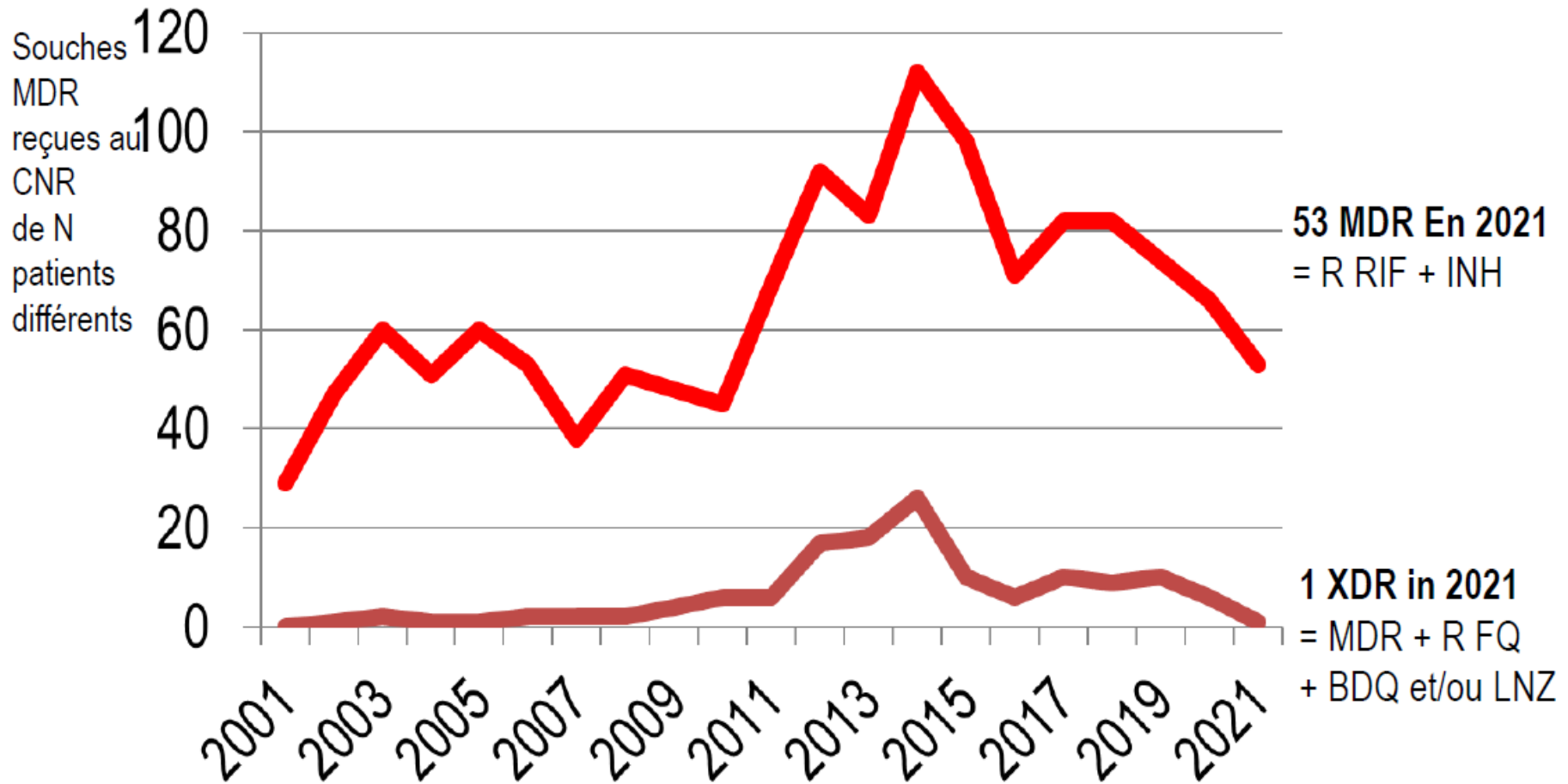
Résistance primaire = jamais traité
 Résistance secondaire = déjà traité

(Réseau Azay-Mycobactéries)

Sensibilité	Nouveaux cas						Malades déjà traités					
	Total		France		Autres		Total		France		Autres	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Testées	1190	100	266	100	58	00	81	100	10	100	70	100
Sensible	1113	93,5	266	93,2	846	93,6	66	81,5	9	90,0	56	80,0
Résistant	77	6,5	18	6,8	58	6,4	15	18,5	1	10,0	14	20,0
Résistance à au moins												
INH	73	6,1	17	6,4	55	6,1	15	18,5	1	10,0	14	20,0
RMP	17	1,4	2	0,8	15	1,7	12	14,8	0	0	12	17,1
EMB	14	1,2	3	1,1	11	1,2	8	9,9	0	0	9	12,9
MDR	15	1,3	2	0,8	13	1,4	12	14,8	0	0	12	17,1

2 souches RMP R isolées

Evolution France TB MDR-XDR



En résumé, quelques chiffres clés...

- **Nombre de cas**
 - **Monde (2022) : infectés : 1.9 milliards de terriens !**
 - ≈ 10,6 millions nouveaux cas/an (estimés cas incidents)
 - 8 pays-2/3 des cas (Inde, Indonésie, Chine, Philippines, Nigéria, Pakistan, Bangladesh, RDC)
 - 9/10 pays avec la plus forte incidence sont africains
 - ≈ 1,3 millions morts/an (dont 350 000 VIH+)
 - **France**
 - 7/100 000 habitants ≈ 5000 cas/an
 - Diminution constante de puis 30 ans : stagnation ? Doute sur reprise après années Covid ?
 - Disparité régionale
 - Disparité des populations
 - Migrants originaire de pays de haute incidence (34/100 000)
 - Immunodéprimés : VIH et non VIH
 - Précarité ++ (SDF 170/100 000 !!), usagers de drogues, maison d'arrêt (50 à 100/100 000...)
- ➔ **Maladie de la pauvreté**
- **Facteurs de risque de multirésistance**
 - Antécédents de traitement
 - Patient né à l'étranger
 - VIH+

Traitement

Tuberculose maladie

Cas confirmé : maladie due à une mycobactérie du complexe *tuberculosis* (1) prouvée par la culture (2) ou à microscopie positive pour les bacilles acido-alcoolo résistants (BAAR) ET avec détection d'acide nucléique du complexe *Mycobacterium tuberculosis*

Cas probable : (1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et (2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard

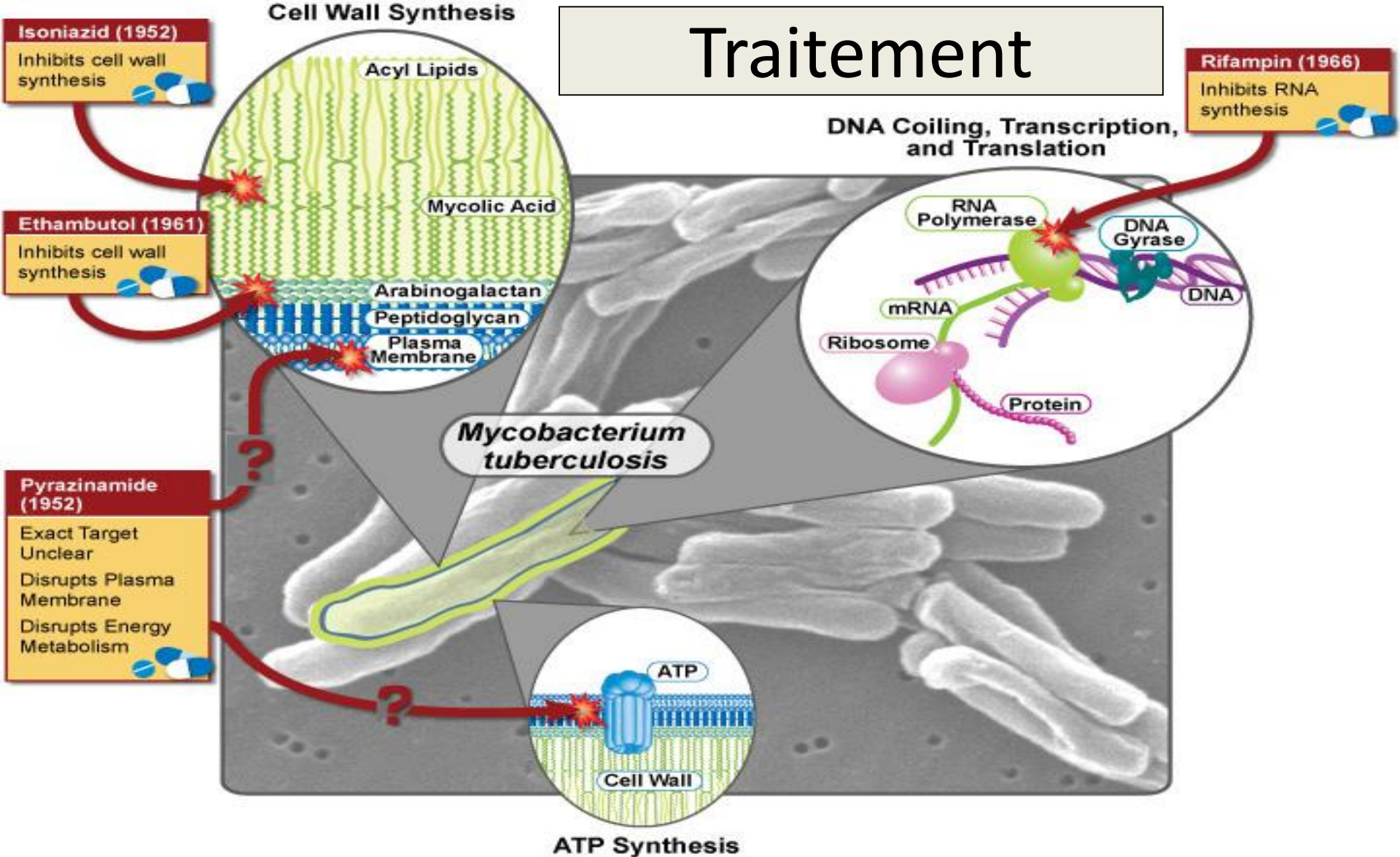
Infection tuberculeuse chez un enfant < 18 ans

IDR à 5U positive sans signes cliniques ni paracliniques (induration > 15mm si BCG ou > 10mm sans BCG ou augmentation de 10mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans)

Mycobactéries du complexe tuberculosis

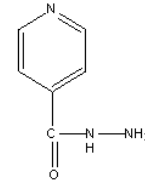
M. tuberculosis, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microtti*, *M. canetti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*

Traitement



- Isoniazide : 6 à 12 mois
- Ethambutol : 2 mois
- Rifampicine : 6 à 12 mois
- Pyrazinamide : 2 mois

Isoniazide



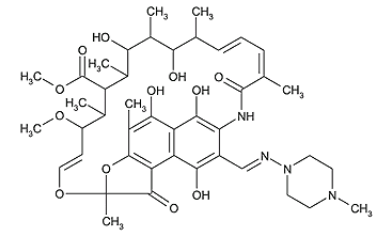
- **Mécanisme d'action**

- Inhibition synthèse des acides mycoliques de la paroi
- Bactéricide (++ en début de traitement)

- **Effets indésirables**

- <1% : hépatite, neuropathie périphérique

Rifampicine



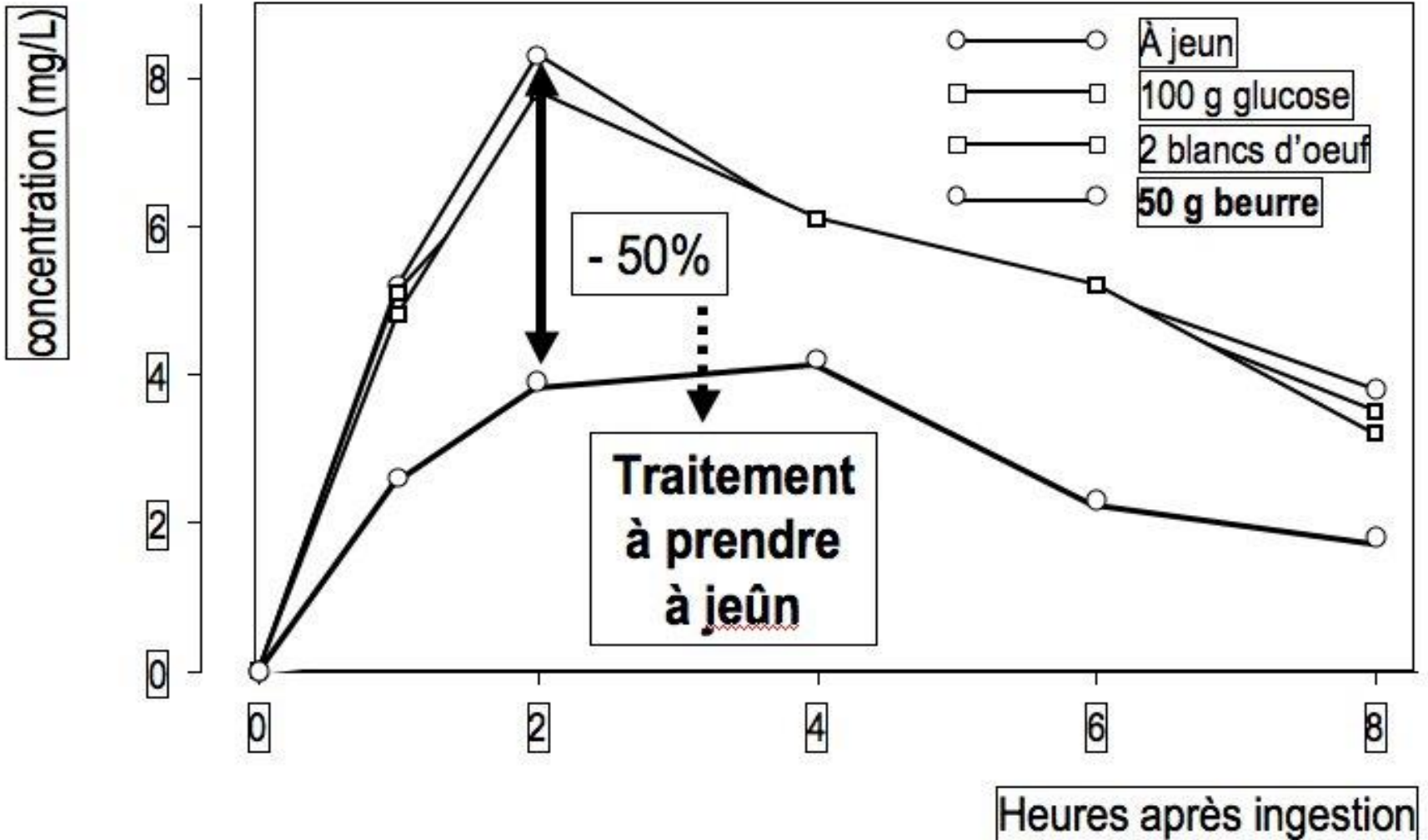
- **Mécanisme d'action**

- Inhibition de l'ARN polymérase
- Bactéricide sur les bacilles en division mais également sur les bacilles latents (« clef de voûte » du traitement)

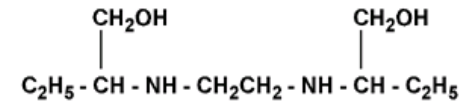
- **Effets indésirables**

- Coloration orangée des sécrétions corporelles (larmes, urines)
- <1‰ : Accidents immuno-allergiques
- Interactions médicamenteuses : induction enzymatique => diminution des taux sériques des **Anti-vitamines K**, **Hormones (= pilule)**, **Antiprotéases**, **Corticoïdes...**

Rifampicine : pharmacocinétique



Ethambutol



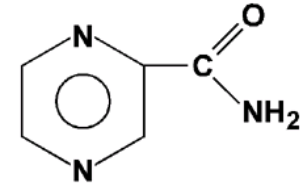
- **Mécanisme d'action**

- inhibition synthèse paroi (inhibition synthèse l'arabinogalactane), activité bactéricide faible

- **Effets indésirables**

- <1% : Névrite optique rétrobulbaire

Pyrazinamide



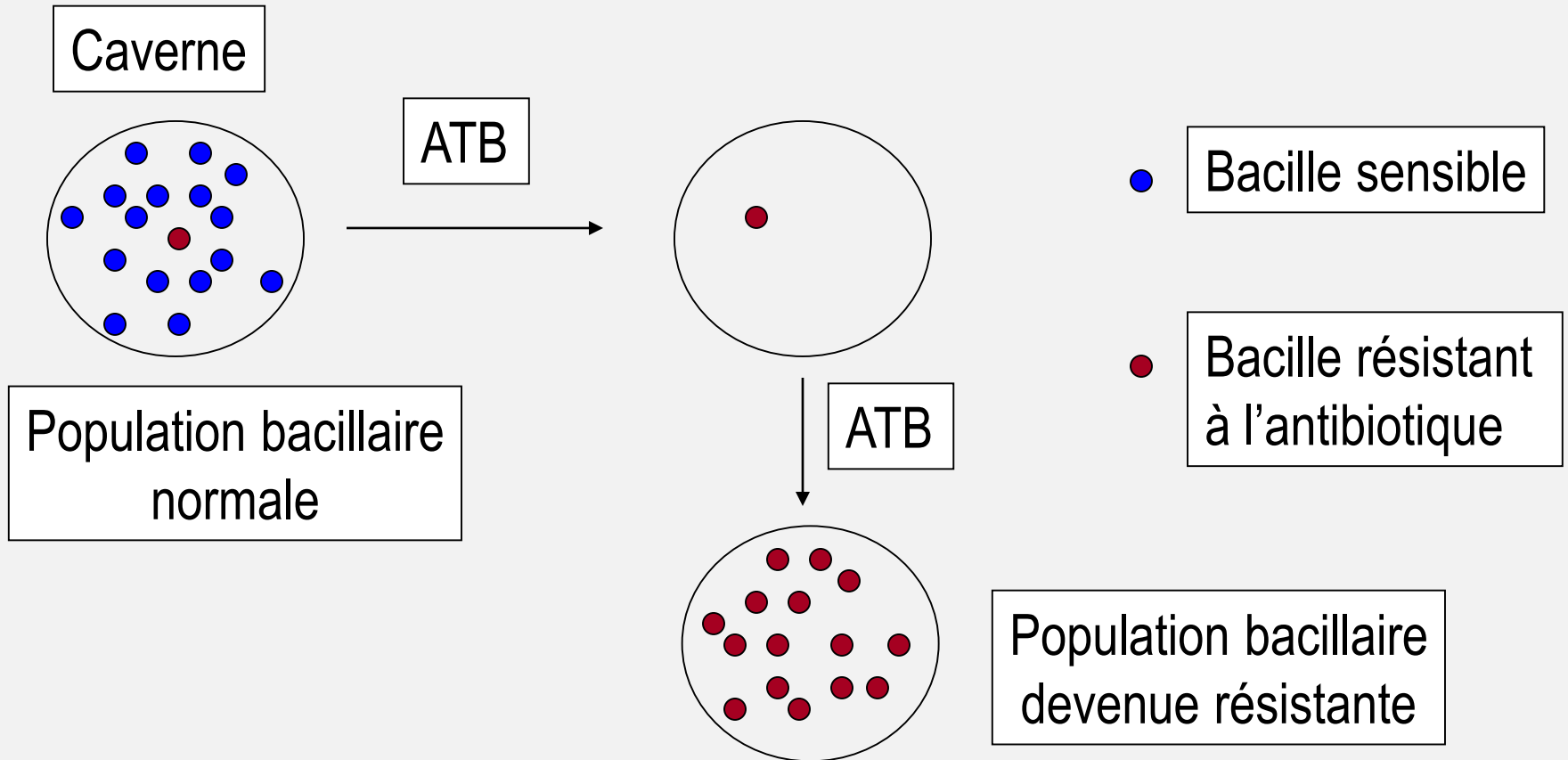
- **Mécanisme d'action**

- Perturbation du potentiel de membrane ou Inhibition de synthèse de la paroi
- Bactéricide à pH acide
- → Inactif sur la majorité des bacilles extracellulaires de la caverne, actif sur les bacilles latents

- **Effets indésirables**

- < 1% : hépatite, exanthème

Bases microbiologiques : sélection de mutants résistants



➔ Monothérapie expose au risque de sélection de mutants résistants

Bases microbiologiques : sélection de mutants résistants

- Proportion naturelle de mutants résistants:
 - Caverne pulmonaire = 10^8 bacilles
 - Rifampicine : 1 mutant / 10^8 bacilles
 - Isoniazide, Pyrazinamide : 1 mutant / 10^6 bacilles
 - 1 bacille résistant à la rifampicine par caverne
 - 100 bacilles résistants à l'isoniazide par caverne
 - 100 bacilles résistants au pyrazinamide par caverne

Bases microbiologiques : sélection de mutants résistants

10^8 bacilles = caverne

Risque d'échec par sélection de mutants résistants
⇒ Associations d'antibiotiques

10^5 bacilles = caseum

Risque de rechutes
⇒ Traitement prolongé
⇒ antibiotiques stérilisants

6 mois

Activité des principaux antituberculeux sur les différentes populations bacillaires

Anti-tuberculeux	Activité sur les BK		
	Multiplication active	Multiplication ralentie	
	Cavernes	Macrophages pH acide	Caséum pH neutre
Rifampicine	++	+	+
Isoniazide	++	+	0
Pyrazinamide	0	++	0
Streptomycine	+++	0	0
Ethambutol	±	±	0

± : seulement bactériostatique (+, ++, +++): activité bactéricide croissante.

A quoi ça sert...

- **Isoniazide (H)** : bactéricide précoce majeur
 - 95% de l'inoculum diminué en 48h
 - Bactéricide dès les faibles doses (croissant jusqu'à 300mg/j)
- **Rifampicine (R)** : bactéricide, actif sur les formes « dormantes »
 - Réduit risque de rechute après 6 mois : passe de 6% à 3%
 - Accumulation de RMP dans le caséum
- **Ethambutol (E)** : bactériostatique
 - À prévenir la sélection d'un mutant résistant à la rifampicine (=souche multirésistante) en cas de résistance préexistante à l'isoniazide (7% des nouveaux cas et 30% des cas déjà traités)
- **Pyrazinamide (Z)** : bactéricide, actif en milieu acide
 - A raccourcir la durée du traitement de 9 à 6 mois mais **pas** à prévenir la sélection de mutants résistants
 - Réduit risque de rechute après 6 mois : passe de 22% à 8%

Schéma thérapeutique

- Traitement standardisé de la tuberculose pulmonaire et de la primo-infection clinique
- Isoniazide et rifampicine pendant 6 mois supplémenté par éthambutol et pyrazinamide pendant les 2 premiers mois
- **Posologies (mg/kg/j) :**
 - isoniazide (H) : 3 à 5
 - rifampicine (R) : 10
 - éthambutol (E) : 15
 - pyrazinamide (P) : 20 à 25
- **Formulation combinées :**
 - Isoniazide + rifampicine + pyrazinamide = RIFATER®
 - isoniazide + rifampicine = RIFINAH®

WHO 2017
Cochrane 2016
Albanna, et al. Eur Respir J. 2013

Tuberculose Maladie : durée TTT

- Durée :
 - 6 mois : toutes formes !! (si et seulement si...)
 - 6 à 9 mois pour os (?)
 - 12 mois pour méningée (consensus professionnel ?)
- Cas particuliers
 - Hépatopathie chronique : pas de pyrazinamide
 - Insuffisance rénale : risque de surdosage en éthambutol
- Femme enceinte : pas un cas particulier !
 - R et vitamine K : Mère 10mg/j 15j avant l'accouchement + Nné
 - H et neuropathie : B6 (50mg/j)

Nahid, *et al.* CID. 2016
MRC. Int Orthop. 1999
Twhaites, *et al.* JID. 2009
NICE. 2016

ANSM. Septembre 2014. Maladie
hémorragique du nourrisson

Tolérance (i)

Molécules	Effet secondaire
H	<ul style="list-style-type: none">• Hépatite• Neuropathie périphérique : supplémentation en vit B6
R	<ul style="list-style-type: none">• Hépatite (en association avec H et P)• Hypersensibilité (sd grippal, fièvre, éosino, IRA, dyspnée)• Prurit, exanthème• Troubles digestifs : gastralgies, nausées
E	Atteinte ophtalmo : NORB
P	<ul style="list-style-type: none">• Hépatite• Hyperuricémie (moyen contrôle observance)• Exanthème

Tolérance (ii)

- En intention de traiter : quadri standard
 - Arrêt de ttt → 7,5% (45/601 pts)

Type de causes d'arrêt	Fréquence (%)
Hépatotoxicité	2,4 (2 à 28%)
Hypersensibilité	1,1
Arthralgies	1,0
Intolérances digestives sévères	1,5
Neuropathies, IR, Interactions médicamenteuses	1,0

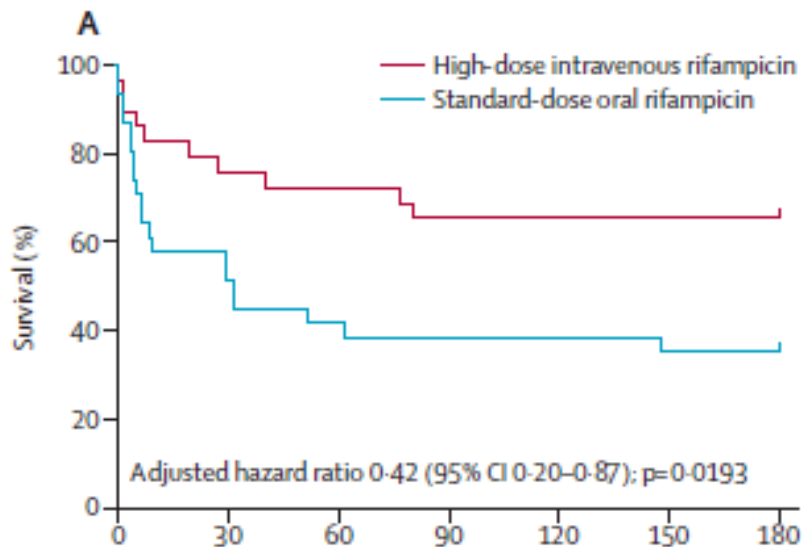
Hepatox H : 9,2/1000 († 4,7% des cas)
Hépatox P : toxicité supérieure ?

FDR : advanced age, female sex, slow acetylator status, malnutrition, HIV
and pre-existent liver disease

Surveillance recommandée

	J0	J 15	J 30	2 mois	4 mois	6 mois	9 mois
Consultation	X	X	X	X	X	X	X
Recherche de BK	X	X					
Rx Thorax	X		X	X		X	X
ALAT, ASAT	X	X	X	X			
NFS, plaquettes, créatininémie	X	X	X	Si anomalie précédente	Si anomalie précédente	Si anomalie précédente	
Examen Ophtalmo	X		X				

L'avenir ? Fortes doses de Rifampicine?

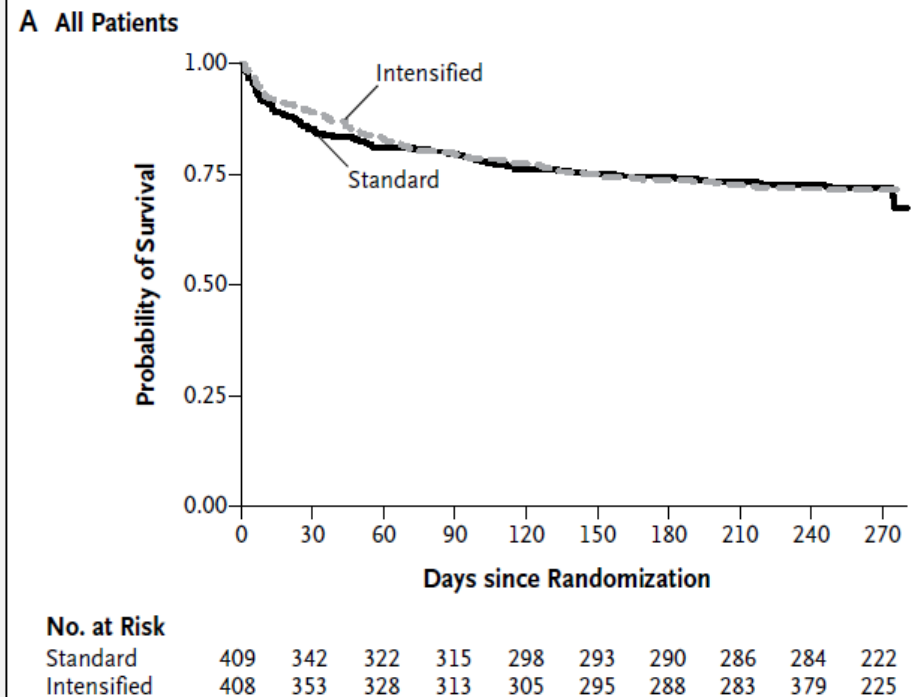


Number at risk		0	30	60	90	120	150	180
High dose	29	23	22	20	20	20	20	19
Standard dose	31	19	14	13	13	12	12	11

Durant les 15 premiers j
 R 13mg/kg IV vs.
 10mg/kg PO
 +/- Mfx
60 pts méningite
 Indonésie
 † : 35% vs 65%

817 adultes méningite
 TTT standard +
 R 15mg/kg/j +
 Levofloxacin 500 mg/12h
 vs. TTT standard + pcb
 9 mois
Pas de différence

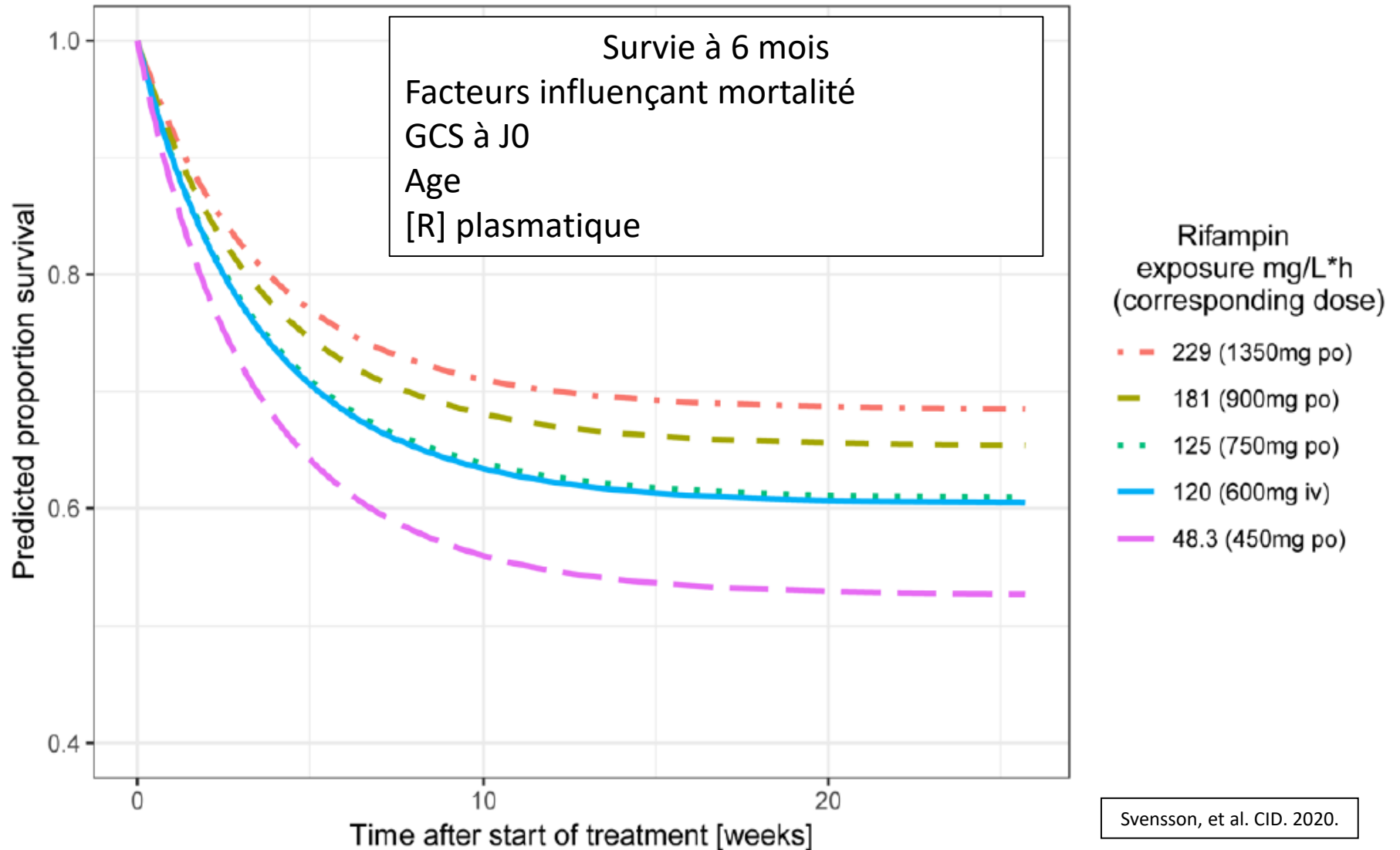
Ruslami, et al. Lancet.
 2013
 Heemskerk D, et al. NEJM.
 2016



Méningite TB

Indonésie, 133 pts, 1150 dosages, 170 CSF

Modèle prédictif



Toujours en discussion...

Méta analyse 7 études fortes dose vs dose classique...MTB, différents *outcome*

Outcomes	Number of study	Number of patients	Meta-analysis			Heterogeneity	
			WMD/RR/HR	95%CI	P value	I ² ,%	P value
High-dose rifampicin vs Standard-dose rifampicin							
Log(C _{max})	5	167	0.69	0.59-0.79	<0.001	97.1	<0.001
6-month mortality	3	120	0.67	0.44-1.02	0.062	48.8	0.142
Grade I-II AE	3	120	0.93	0.76-1.14	0.503	14.3	0.311
Grade III-V AE	6	301	0.93	0.72-1.21	0.608	55.3	0.048
Log(AUC _{0-24h})	4	107	0.79	0.71-0.88	<0.001	89.3	<0.001
Hepatotoxicity Grade I-II	3	120	1.01	0.62-1.65	0.971	0.0	0.561
High-dose rifampicin plus moxifloxacin or levofloxacin vs Standard-dose rifampicin							
9-month mortality	2	1050	1.04	0.85-1.28	0.680	16.1	0.275
Hepatotoxicity	2	838	1.05	0.32-3.44	0.941	79.0	0.029
Cardiologic events	2	838	1.72	0.42-7.09	0.450	71.1	0.063

“High-dose rifampicin did not improve survival, despite increased plasma C_{max} and AUC_{0-24h}. More studies are required”.

Cao, et al. J Clin Pharm Ther. 2021

R à 35mg/kg TB pulm Af. du S., Tanz. : négativation des cultures en milieu liquide 48 j vs. 62 , HR 1.78; 95% CI 1.22-2.58, p=0.003...

Boeree, et al. LID. 2017

Autre approche

- « Traitement plus court pour des « petites » tuberculoses ? »

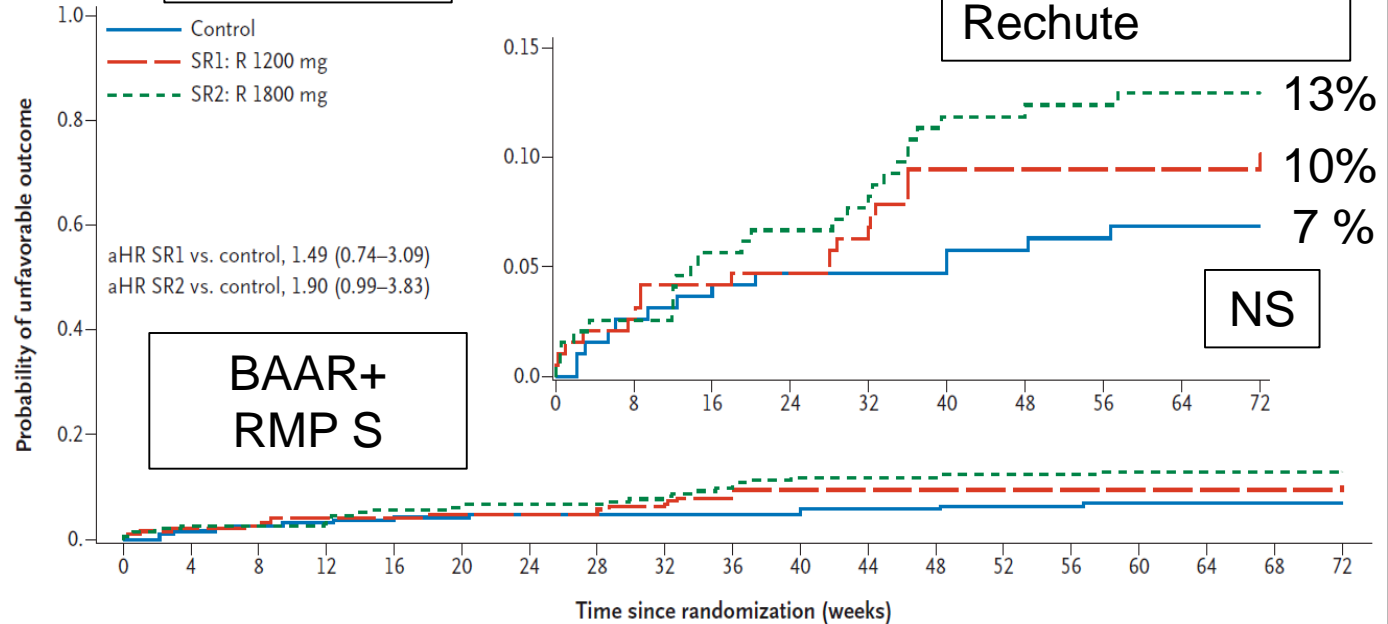
Imperial, et al. Nat Med. 2018

- 3405 malades
- Analyses poolées
- ➔ 4 mois = 6 mois !
- Tuberculose pulmonaire (<2+ BAAR/champ)
- NON cavitaire
- 3+, HIV+, <90% observance ➔ Plus d'échec

Jindani, et al. NEJMe. 2023

TTT 4 mois

Echec traitement
Rechute



No. at Risk

Control	191	188	186	185	183	182	181	181	181	181	180	177	177	173	168	161	155	146	126
SR1: R 1200 mg	192	188	187	184	184	182	181	180	176	173	171	170	170	166	161	155	150	142	123
SR2: R 1800 mg	195	190	190	188	184	182	182	180	177	173	169	168	163	160	157	152	147	140	122

L'avenir ?

Rifapentine (Rpt)

- Rifamycine à longue durée d'action
- Demi-vie : 15 heures
- Cmax : 12 à 18 mg/L pour doses de 600 à 1200 mg
- CMI *M. tuberculosis* : 0,25 à 0,5 mg/L
- Bactéricide



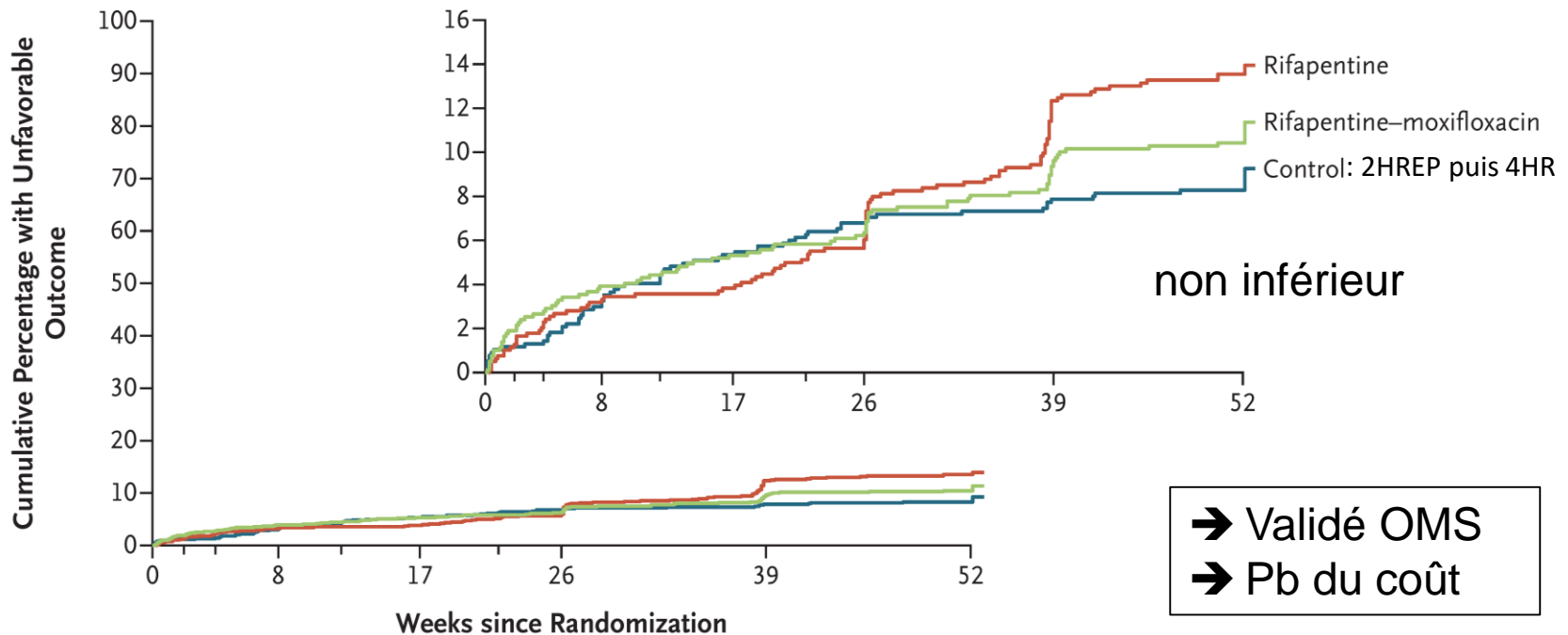
L'avenir ?

TB pulmonaire sensible : 2343 pts, 13 pays, 3 bras prospectif randomisé

1. Schéma Rpt : 2(Rpt+HEZ) puis 2(HRpt)
2. Schéma Rpt-Mfx : 2(HRptZMfx) puis 2(HRptMfx) : *Validé 4 mois de ttt !*
3. Contrôle

Rp : 1200mg/j

Mfx : 400mg/j



No. at Risk

Rifapentine	784	758	749	727	660	644
Rifapentine-moxifloxacin	791	758	747	728	686	668
Control	768	742	724	711	675	658

Dorman, et al. NEJM. 2021

Situations complexes et traitements adjuvants

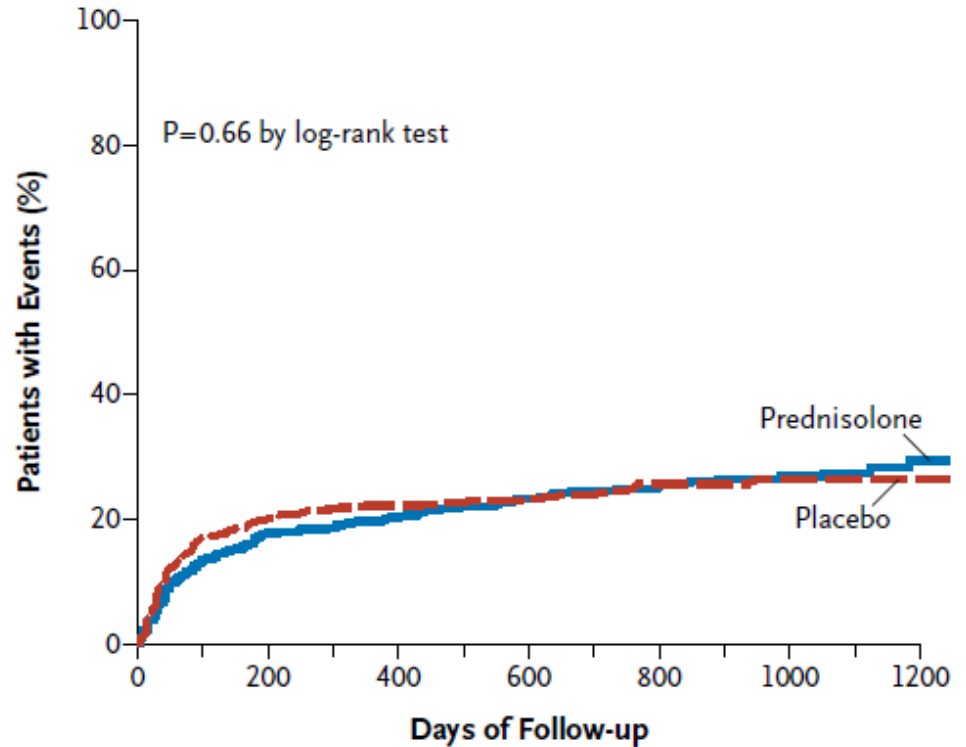
- Corticothérapie dans la tuberculose
- Réaction paradoxale et IRIS (VIH)
- Réaction paradoxale et triatement
- TARV et Tuberculose et IRIS
- TARV et ttt anti BK

Corticothérapie (i) ?

- Péricardite

- Classiquement oui, MAIS
- 1400 pts, CT vs. placebo
- → pas de différence sur mortalité, tamponnade constrictive,
- DONC selon le cas
- → épanchement important
- Constriction débutante

A Prednisolone Comparison

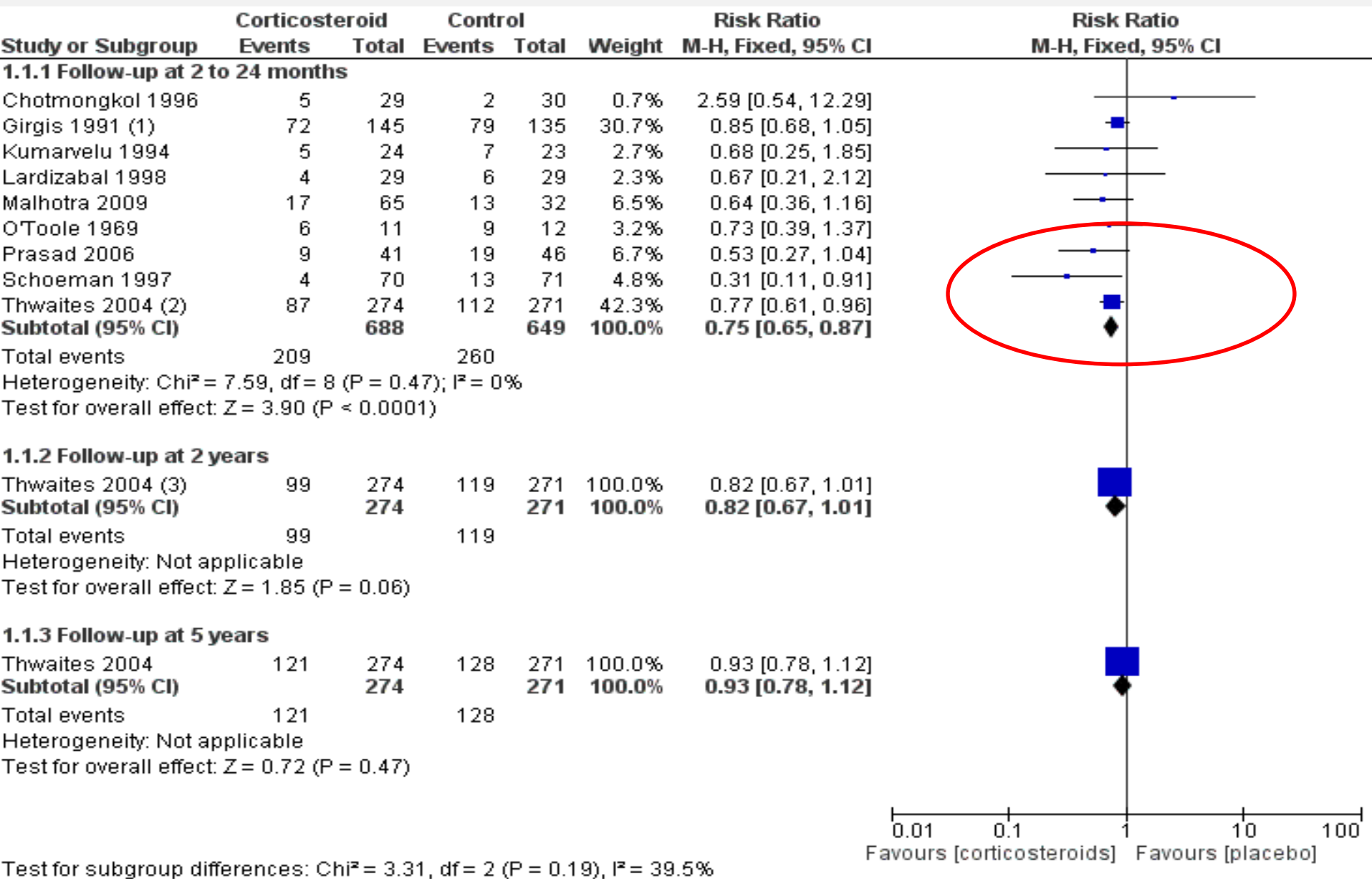


No. at Risk

Prednisolone	706	600	511	502	426	418	335	306	186	182	106	65	60
Placebo	694	572	487	473	404	395	316	289	185	181	111	84	73

Corticothérapie (ii) ?

- Méningite
 - Méta-analyses, CT vs. placebo
- Réduction mortalité :
 - RR=0,75 [0,65-0,87], 9 essais, 1337 pts (469 †),
- Pas d'effet sur séquelle neurologiques
 - RR=0,92 [0.71-1.20]; 8 essais, 1314 pts
- Pas de differences
 - Effets indésirables (saignements digestifs, infection bactériennes, hyperglycémie, dysfonction hépatique)
- Moins clair chez VIH +



➔ CT : 6 à 8 semaines, à dose dégradative

Réaction paradoxale et tuberculose hors VIH

Définition stricte

Après 10j de TTT
(médiane 60 j)

Après amélioration
Aggravation
clinique/imagerie

Hors

- Résistance
- Sous-dosage (observance, absorption)
- Interactions médicamenteuses
- Métabolisation atypique
- Effets secondaires du traitement
- Autres pathologies

T. ganglionnaire
T. pleuropulmonaires
T. neurologique

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



OXFORD

Effectiveness of Adjunctive High-Dose Infliximab Therapy to Improve Disability-Free Survival Among Patients With Severe Central Nervous System Tuberculosis: A Matched Retrospective Cohort Study

Abi Manesh,¹ Priyanka Gautam,¹ Selwyn Selva Kumar D,¹ Pavithra Mannam,² Anitha Jasper,² Karthik Gunasekaran,³ Naveen Cherian Thomas,⁴ Rohit Ninan Benjamin,⁵ Leeberk Raja Inbaraj,⁶ Emily Devasagayam,¹ Mithun Mohan George,¹ Rajiv Karthik,¹ Ooriapadickal Cherian Abraham,³ Harshad A. Vanjare,² Ajith Sivadasan,⁵ Prabhakar Thirumal Appaswamy,⁵ Edmond Jonathan,⁷ Joy S. Michael,⁸ Prasanna Samuel,⁹ and George M. Varghese¹

infliximab was positively associated (aRR: 6.2; 95% CI: 2.18–17.83; $P = .001$) with disability-free survival at 6 months

Corticothérapie (iii) ?

Rapport Morlat. 2013
Kassegne, et al. Rev Mal Resp. 2020

- IRIS (VIH)
 - Forme dite « paradoxale » (*RP like*)
 - Forme « infectieuse » : révèle l'IO « *unmasking* »
 - Forme « auto-immune » : sarcoïdose, thyroïdite
- Médiane 2 semaines après introduction TARV
 - 1/3 des pts
 - Graves : Tuberculomes cérébraux, adnpt compressives : 10% des cas
- Réaction Paradoxale : possible sans VIH !
 - Médiane 60 jours,
 - 1/3 des pts
 - Hors dg diff : « *amélioration puis...* »

VIH+

Fréquence de l'IRIS	Agents infectieux	Incidence d'IRIS rapportée	Méta analyse 13103
Fréquent	<i>M. tuberculosis</i>	8-45%	16,7%
	<i>M. avium complex</i>	35%	
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	8-31%	19,5%
	CMV	18-62%	37,7%
Peu fréquent	<i>Pneumocystis jirovecii</i>		
	JC virus	5-19%	16,7%
	VZV	16%	12,2%
	Kaposi		6,4%

VIH et tuberculose (i) : le moment du TARV

- Objectif : prévention de l'IRIS
- Culture + du LCR : FDR +++

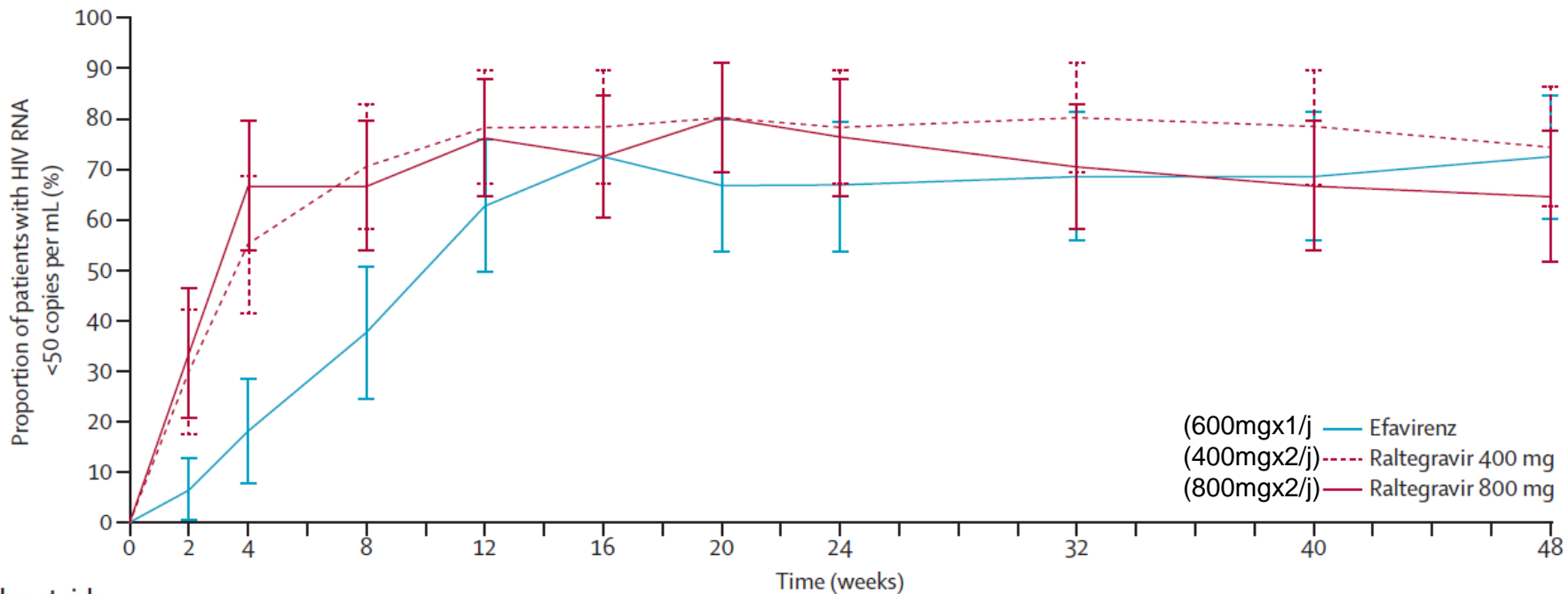
Infection opportuniste	Délai préférable d'introduction des ARV par rapport au traitement de l'IO
Tuberculose (non méningée) CD4 < 50 /mm ³ CD4 > 50 / mm ³	< 2 semaines 2 à 4 semaines
Méningite tuberculeuse	Amélioration de la méningite, > 4 semaines

VIH et tuberculose (ii) : interactions thérapeutiques

- Tuberculose et VIH et Rifampicine
 - 3^{ème} agent de la trithérapie ?
 - (INNTI) Efavirenz 600mg/j
 - (II) Raltegravir 400mgx2/j ou Dolutegravir 50mgx2/j
- ➔ CI : IPr, rilpivirine, étravirine, elvitegravir
- Tuberculose et VIH et IPr
 - Rifabutine 150mg 1j/2
- Au moindre doute : DOSAGE

Rapport Morlat. 2018

Grinsztejn, *et al.* LID. 2014



Number at risk

	0	2	4	8	12	16	20	24	32	40	48
Efavirenz	0	3	9	19	32	37	34	34	35	35	37
Raltegravir 400 mg	0	15	28	36	40	40	40	41	41	40	38
Raltegravir 800 mg	0	17	34	34	39	37	39	41	36	34	33

Grinsztejn, *et al.* LID. 2014
 (Reflate TB ANRS 12180)

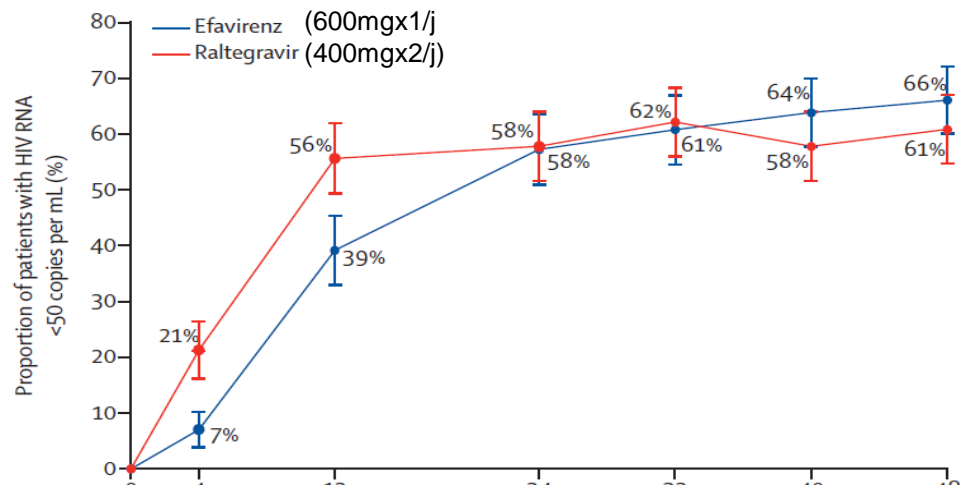
**TNF
 +
 3TC**

De castro, *et al.* LID. 2021

460 pts VIH TB (IREP)

Non infériorité non
 atteinte

CV plus élevée !! > 500 000



	0	4	12	24	32	40	48
Efavirenz	0	16	89	130	138	145	150
Raltegravir	0	49	128	133	143	133	140

Tuberculosis MDR/XDR



2009

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis

2011 update

The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis

Interim policy guidance

2013

Companion handbook

to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis

THE END TB STRATEGY

World Health Organization

2014

...

WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis

2016 update

WHO
operational handbook on tuberculosis

Module 4: Treatment

Drug-resistant tuberculosis treatment

2022 update

Définition

- 4 situations
 - Résistance isoniazide → Hr-TB
 - Résistance rifampicine → RR-TB
 - Résistance isoniazide et rifampicine → MDR-TB

 - Avant 2021 : Résistance : HR + quinolones + injectables → XDR-TB
 - Depuis 2021 : stop injectables
 - HR + quinolones → préXDR
 - HR + quinolones + (Bdq ou LNZ (≥ 1 groupe A)) → XDR-TB

Hr-TB

- Méta-analyse : Fregonese, *et al.* Lancet Resp Med. 2017. 3923 pts en 23 études
- 6 mois de (H)RZE fait aussi bien que 9 mois
 - Ajout d'une fluoroquinolone : ↑ succès* aOR 2.8 (IC95% [1.1-7.3]),
 - mais sans effet sur la mortalité ou la résistance acquise
- Vérifier +++ « DST » pour les FQ
 - WHO : 6 RZE ou 6 RZE+LvX
 - Alternatives : 2 RZE+Mfx puis 4 RMfx

*Success = « cured » + « treatment completed »

Principes de TTT long des TB MDR

- 4 molécules efficaces minimum

GROUPS & STEPS	MEDICINE	
<u>Group A:</u> Include all three medicines	Levofloxacin <u>OR</u> Moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline ^{2,3}	Bdq
	Linezolid ⁴	Lzd
<u>Group B:</u> Add one or both medicines	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine <u>OR</u> Terizidone	Cs Trd
<u>Group C:</u> 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 <u>OR</u> Meropenem ⁷	Ipm-Cln Mpm
	Amikacin (<u>OR</u> Streptomycin) ⁸	Am (S)
	Ethionamide <u>OR</u> Prothionamide ⁹	Eto Pto
	<i>p</i> -aminosalicylic acid ⁹	PAS

TTT MDR/RR-TB

Mise à jour WHO 2022 et 2024

- Durée :
 - Court : 6 mois BPaL-(Mfx)
 - Intermédiaire : 9 mois : 4–6 Bdq(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto ou Lzd(2 m) / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E
 - Long : 18 mois
- Chez qui :
 - Chez tous les MDR/RR-TB
 - Si impossibilité du court (âge) : > 14 ans
 - Si 6 ou 9 pas possible : si XDR, si Epulm

Regimen	MDR/RR-TB fluoroquinolone susceptible	Pre-XDR-TB	XDR-TB	Extensive pulmonary TB	Extrapulmonary TB	Age <14 years
6-month BPaLM/BPaL	Yes (BPaLM)	Yes (BPaL)	No	Yes	Yes – except TB involving CNS, miliary TB and osteoarticular TB	No
9-month all-oral	Yes	No	No	No	Yes – except TB meningitis, miliary TB, osteoarticular TB and pericardial TB	Yes
Longer individualized 18-month	Yes ^a /No	Yes ^a /No	Yes	Yes	Yes	Yes
Additional factors to be considered if several regimens are possible	Drug intolerance or adverse events					
	Treatment history, previous exposure to regimen component drugs or likelihood of drug effectiveness					
	Patient or family preference					
	Access to and cost of regimen component drugs					

BPaL: bedaquiline, pretomanid and linezolid; BPaLM: bedaquiline, pretomanid, linezolid and moxifloxacin; CNS: central nervous system; MDR/RR-TB: multidrug- or rifampicin-resistant TB; TB: tuberculosis; XDR-TB: extensively drug-resistant TB.

^a When 6-month BPaLM/BPaL and 9-month regimens could not be used.

Prétomanide : nitroimidazolé, action sur la paroi (synthèse des acides mycoliques)

Trial	Phase	Control arm	Country	Experimental treatment regimen(s)	Treatment duration (mo)	Notes	Clinicaltrials.gov identifier
Recently completed trials							
OptiQ	II	No	Peru, South Africa	Lfx 11, 14, 17 or 20 mg/kg plus background regimen	6	750–1000 mg Lfx every day achieved target AUC/MIC	NCT01918397
SimpliciTB	II	Yes (only for DS-TB)	8 countries	Bdq, Pa, Z, Mfx	4	Not non-inferior to HRZE; no comparator for MDR-TB arm	NCT03338621
SUDOCU	II	No	South Africa, Tanzania	Sutezolid, Bdq, Dlm, Mfx	3	Regimen well tolerated	NCT03959566
TREAT-TB (India)	III	No	India	Bdq, Dlm, Lzd and Cfz	6–9	91% favourable outcomes	CTRI/2019/01/017310
Ongoing trials							
ACTG A5356	II	No	Multicountry	Bdq, Cfz, Dlm, and Lzd (different posologies)	6	TIW dosing of Lzd	NCT05007821
DECODE	II	No	South Africa, Tanzania	Delpazolid, Bdq, Dlm, Mfx	3	Dose-ranging and tolerability	NCT04550832
DRAMATIC	II	No	Multicountry	Lfx, Bdq, Lzd, Dlm, and Cfz	4–9	Duration-randomized clinical trial	NCT03828201
BEAT tuberculosis	III	Yes	South Africa	Bdq, Dlm, and Lzd, plus Lfx or Cfz	6	Experimental regimen adapted according to rapid molecular testing	NCT04062201
endTB [35]	III	Yes	Multicountry	Bdq, Mfx, Lzd, and Z; or Bdq, Cfz, Lfx, Lzd, and Z; or Bdq, Dlm, Lfx, Lzd,	9	Trial implementing Bayesian adaptive randomization	NCT02754765

BEAT-TB : B+L+D : 6 mois (succès 87% !)

Conradie, *et al.*

Interim analysis 2022

Completed janv 2025

SMARTT	NA	Yes	South Africa	WGS-guided regimen	NS	molecular tests Individualized regimen guided by rapid molecular tests	NCT05017324
--------	----	-----	--------------	--------------------	----	---	-------------

Bédaquiline (TMC 207)

- **Mécanisme d'action**

- Diarylquinoline
- Inhibe l'ATP synthetase bactérienne de *M. tuberculosis*
- AMM 2015
- En association+++

- **Effets indésirables**

- Allongement du QTc

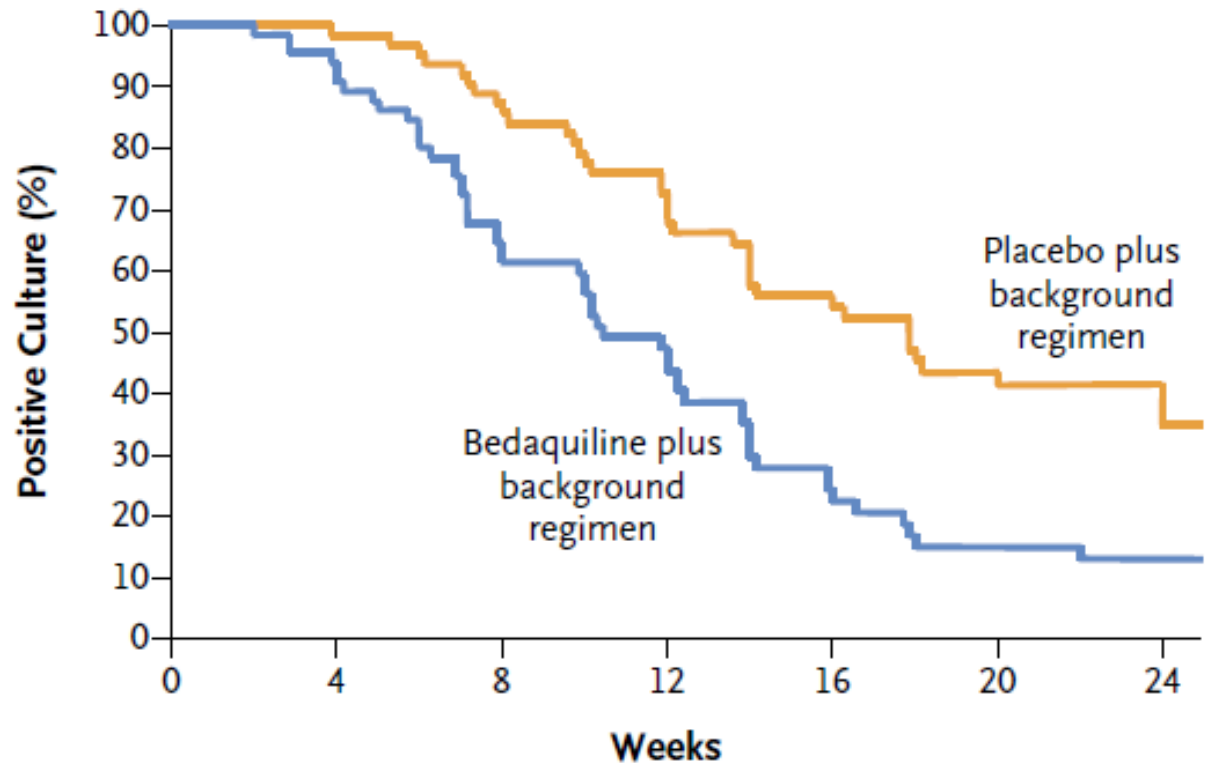
TMC207 (Bédaquiline)

TB MDR
Ttt par 5
molécules
de seconde
ligne

+ TMC ou
+ PCB

Median Log₁₀ CFU Count

Time to Culture Conversion



No. of Subjects

Placebo
TMC207

No. at Risk

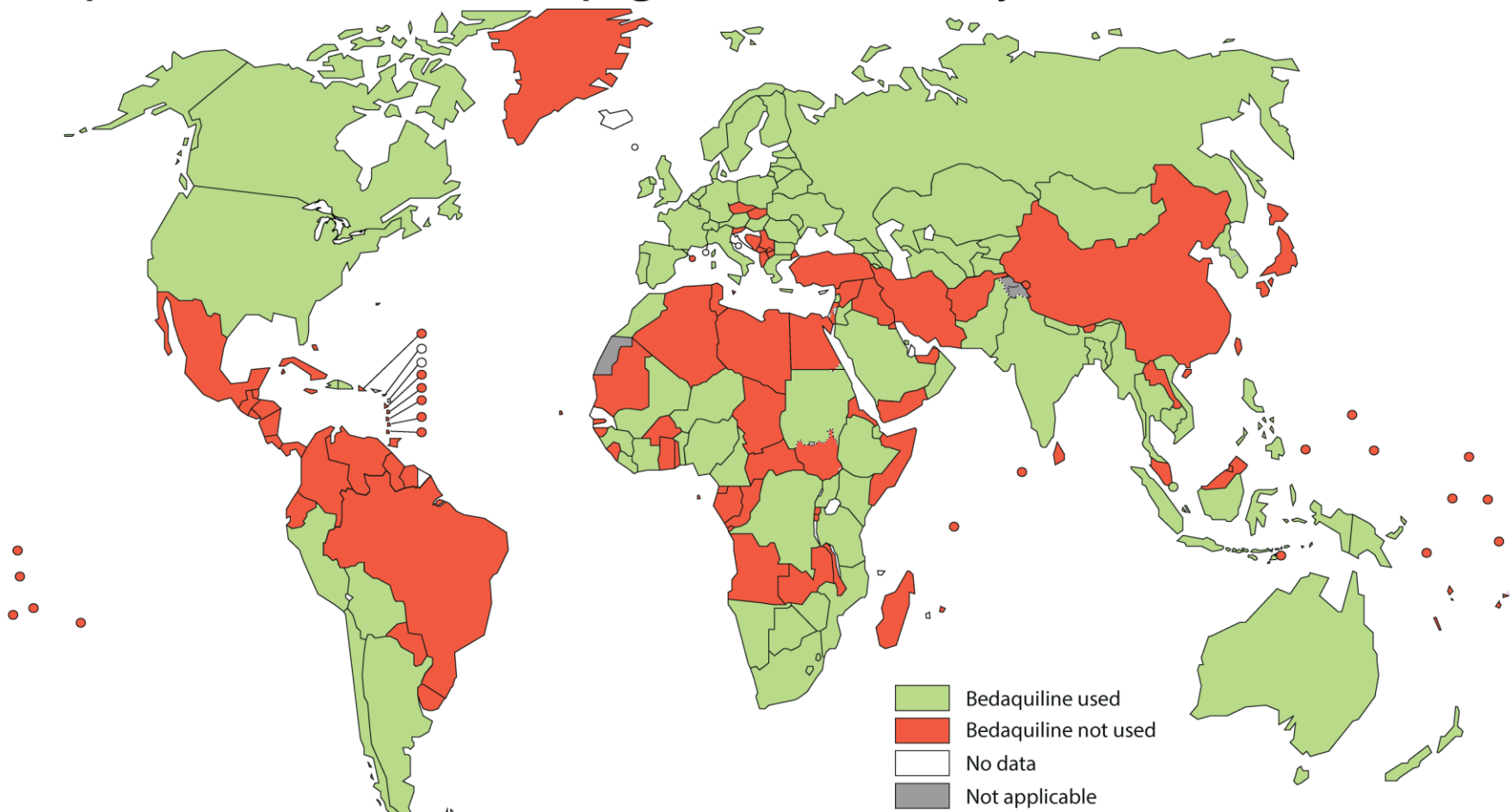
Bedaquiline
Placebo

58	37	25	12	7	3
61	53	40	30	22	5

Diacon, *et al.* NEJM. 2009

Diacon, *et al.* NEJM. 2014

Countries that had used bedaquiline for the treatment of M/XDR-TB as part of expanded access, compassionate use or under normal programmatic conditions by the end of June 2017*



* MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis
XDR-TB = extensively drug-resistant tuberculosis

Data shown reflects country reporting supplemented with additional information from pharmaceutical manufacturers.

any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: *Global Tuberculosis Report 2017*. WHO, 2017.

© WHO 2017. All rights reserved.



Délamanide

- **Mécanisme d'action**

- Nitroimidazolé, inhibiteur de la synthèse de la paroi (acides mycoliques)

- AMM en 2016

- En association+++

- **Effets indésirables**

- Allongement du QTc

Oui mais quoi et combien de molécules...combien de temps

Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis

Lancet 2018; 392: 821-34

50 études, 25 pays
12 030 pts
Toutes tuberculoses
Méta analyse

Score de propension

Associé au succès :
LNZ*

LVF*-MXF*

Bédaquiline*

Clofazimine

Carbapeneme

AMK : +/-

Capréomycine : non

Les autres : effet
modéré

Durée : 18-20 mois

* : réduction de mortalité aussi

	Success/total	Death/total	Propensity score matched multivariate regression			
			Pairs (n)	Adjusted OR (95% CI)	I ²	Adjusted RD (95% CI)

Initial phase

Success vs failure or relapse

0-2 drugs	1428/1742	NA	..	1 (ref)
3 drugs	1659/1891	NA	1891	1.8 (1.5-2.1)	0.2%	0.08 (0.06 to 0.10)
4 drugs	1996/2243	NA	2243	2.0 (1.8-2.4)	0.1%	0.09 (0.07 to 0.10)
5 drugs	1152/1262	NA	1262	2.6 (2.1-3.2)	0.1%	0.12 (0.10 to 0.14)
>6* drugs	587/642	NA	642	2.7 (2.0-3.6)†	0.1%	0.14 (0.10 to 0.17)†

Died vs success, failure, or relapse (≥6)

0-2 drugs	NA	524/2266	..	1 (ref)
3 drugs	NA	333/2224	2223	0.6 (0.6-0.7)	17.0%	-0.06 (-0.08 to -0.05)
4 drugs	NA	423/2666	2666	0.7 (0.6-0.8)	17.5%	-0.04 (-0.06 to -0.03)
5 drugs	NA	141/1403	1403	0.4 (0.3-0.5)†	13.1%	-0.14 (-0.16 to -0.12)†
>6* drugs	NA	66/708	708	0.4 (0.3-0.5)†	11.9%	-0.19 (-0.22 to -0.15)†

Continuation phase

Success vs failure or relapse

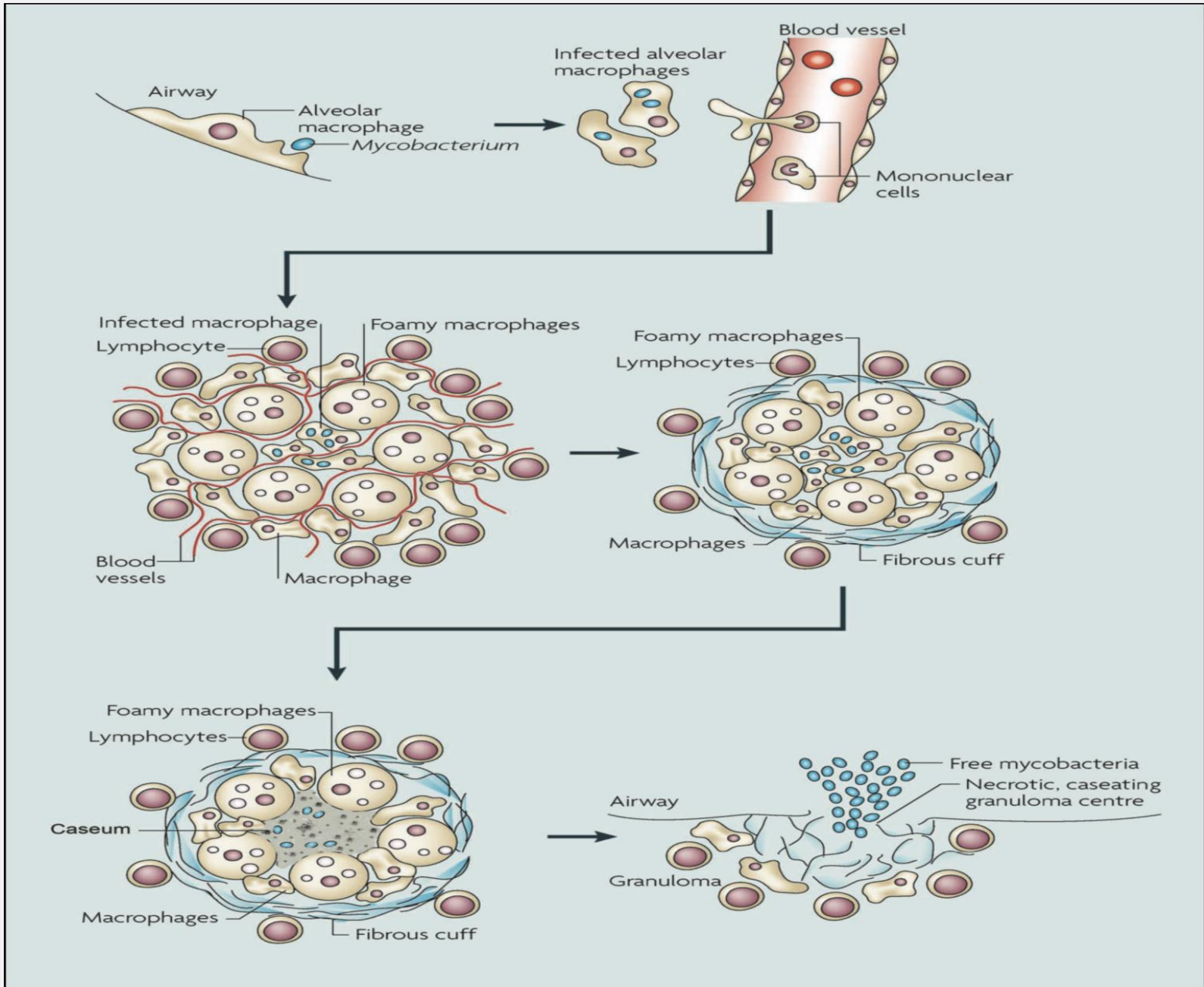
0-1 drugs	1264/1528	NA	..	1 (ref)
2 drugs	1591/1807	NA	1807	1.6 (1.4-1.9)	NC	0.06 (0.04 to 0.08)
3 drugs	1934/2177	NA	2177	1.7 (1.5-2.0)	NC	0.05 (0.03 to 0.07)
4 drugs	1017/1097	NA	1097	2.8 (2.2-3.5)†	NC	0.13 (0.11 to 0.15)†
>5 drugs	422/476	NA	476	1.7 (1.3-2.3)	NC	0.13 (0.09 to 0.16)†

Died vs success, failure, or relapse (≥5)

0-1 drugs	NA	336/1864	..	1 (ref)
2 drugs	NA	280/2087	2087	0.7 (0.6-0.8)	6.0%	-0.04 (-0.06 to -0.02)
3 drugs	NA	366/2543	2543	0.8 (0.7-0.9)	6.1%	-0.02 (-0.04 to 0.00)
4 drugs	NA	114/1211	1211	0.5 (0.4-0.6)†	4.3%	-0.10 (-0.12 to -0.08)†
>5 drugs	NA	53/529	529	0.5 (0.4-0.7)†	3.9%	-0.12 (-0.15 to -0.08)†

Devant cette complexité → RCP cnr.myctb.psl@aphp.fr

Infection tuberculeuse latente



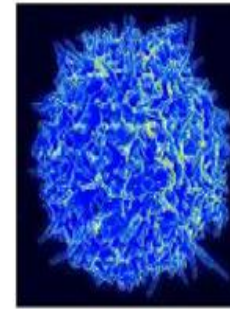
+ métalloprotéases

Les cellules

Les messagers

Les cellules

Les messagers



Macrophages
Cellules dendritiques
Cellules endothéliales
Neutrophiles, cellules NK

TL récepteurs 2, 4, 7 et 9
Reconnaissance des motifs moléculaires
Récepteur protéine NOD
Protéines liées à la cathelicidine

TNF α
IL1 β
IL6
IL12
IL18
IL 23
IL 27
Autophagie
Transcription nucléaire NF- κ B
IL37

Lymphocytes Th1
(CXCR3+CCR6+)
LC CD4+ Th2
LC CD8+
LC Th17
LC régulateurs (Fox3)
LC B (Ac opsonisants)

IFN γ
TNF β
IL8
IL17
IL21
IL22
Micro-ARNs
IL 10 (LC B)
IL4
IL5, 6, 8, 13
IL13
TFG β
Micro-ARNs

Immunomodulation ou Th2

Immunité innée

MHC II + CD80 et CD86

Immunité adaptative

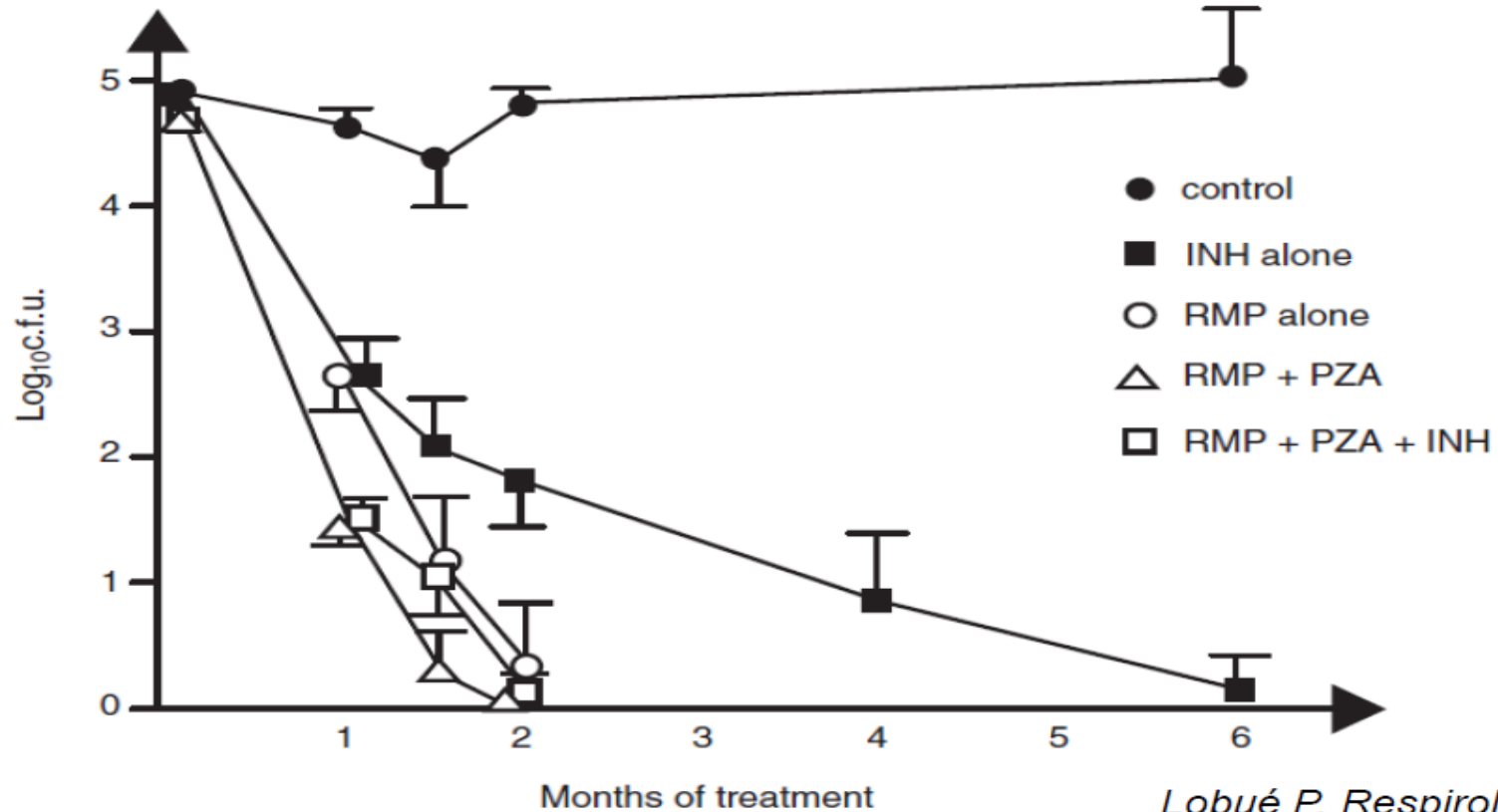
Nouvelle compréhension

Stade	Exposition au BK	Présence de BK viables	Activité métabolique traduisant une progression de l'infection	Anomalies radiologiques	Signes cliniques
Elimination du BK	X				
ITL	X	X			
TB naissante (<i>incipient tuberculosis</i>)	X	X	X		
TB infraclinique	X	X	X	X	
TB active (TM)	X	X	X	X	X

Indications dg = on veut traiter !
Dg sur tests interférons (IGRA)
IDR tuberculine : bof !
Surtout : éliminez une infection patente !

- Exposition récente < 2 ans
 - Enfants < 5 ans
 - À une caverne
 - > 40h si BAAR –
 - > 8h si BAAR +
- Personne originaire P d'endémie > 200/100000 en France <5 ans
 - < 18 ans, ➔ 40 ans si idp
- Immunodéprimés
 - VIH, anti TNF..., avant TOS, IRC-dialyse
- Personnels de santé
 - Embauche
 - P d'endémie > 200/100000 en France <5 ans et âge < 40 ans

ITL (ii)



Lobué P. Respirology 2010

1ere ligne HCSP 2019 → HR : 3-5mg/kg/j + 10mg/kg/j pdt 3 mois

→ Association fixe (Rifinah*)

2eme ligne → H : 5mg/kg/j pdt 9 mois

L'avenir ?

Rifampine quotidienne

3000 patients VIH

Suivi 3 ans

Chimio prophylaxie

H 9 mois vs. Rpt + H 1 mois

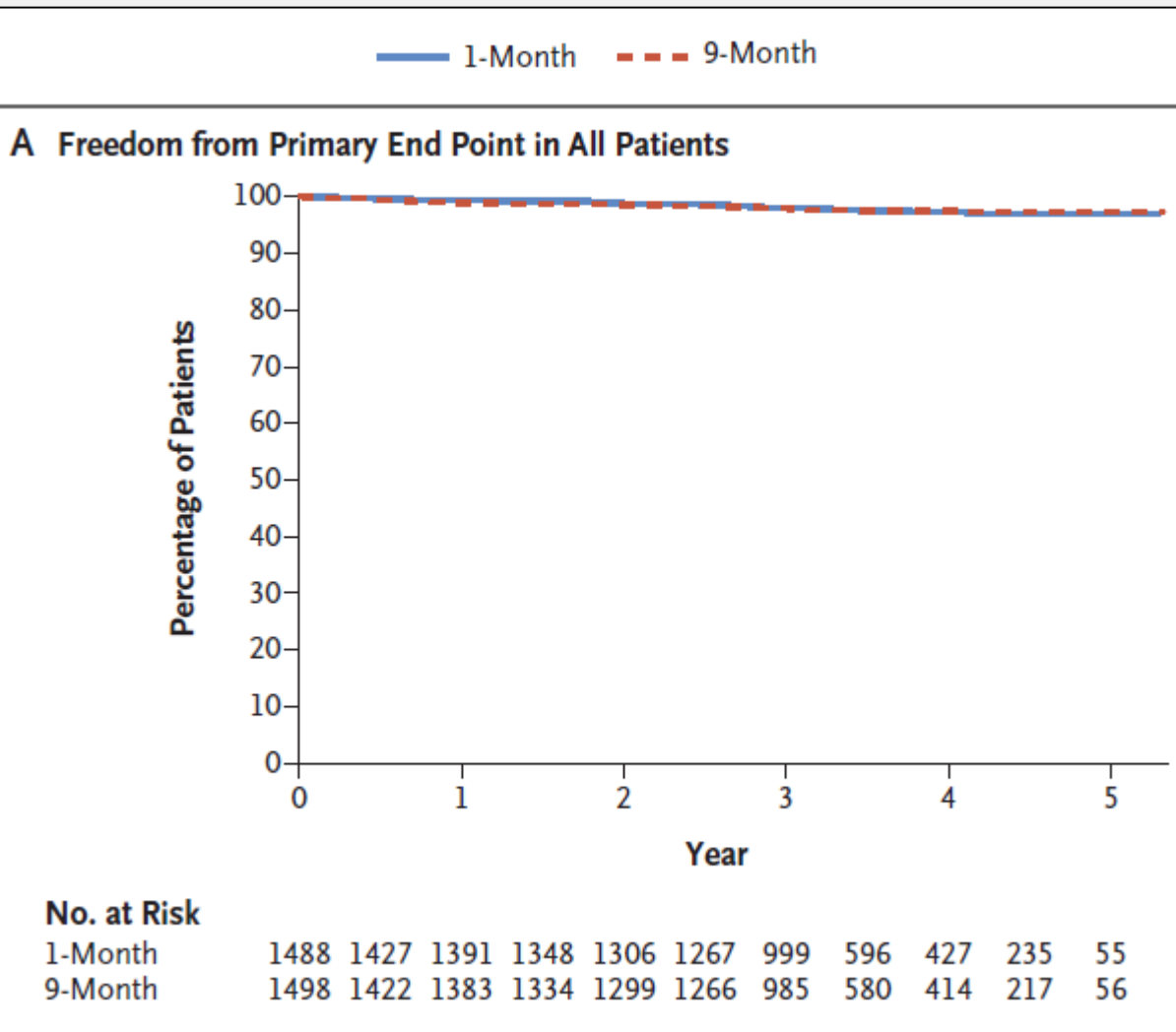
Primary end point :

% de patients sans TB

maladie ou décès par TB

Rpt : 600mg/j

H : 300mg/j



Prévention

2 types de prévention

- Prévention des cas secondaires

- Isolement respiratoire
- Type air = masque chirurgical
- Jusqu'à négativation de l'ED (+/-...)
- Maintien de l'isolement en cas de TB XDR



- Vaccin vivant atténué

- BCG SSI intradermique
 - Efficacité sur la tuberculose maladie
 - 80% : formes miliaire et méningée de l'enfant
 - 50% : formes pulmonaires

Contre indication du BCG

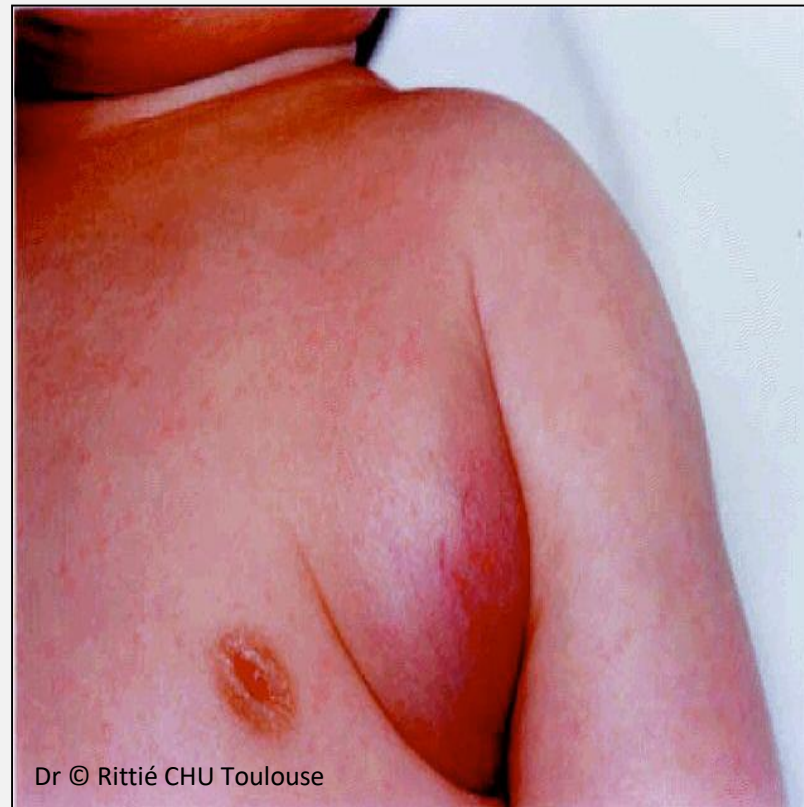
Déficit immunitaire cellulaire (congénitaux ou acquis)

Principales complications



© Dr Rittié CHU Toulouse

Suppuration chronique
Dure plusieurs mois
1/1000 vaccinations



Dr © Rittié CHU Toulouse

Adénite axillaire satellite
Régression possible si non
collecté

Cadre réglementaire

- Obligation vaccinale suspendue depuis 2007
- Réservée aux groupes à risque
 - Enfants à risque de contagage (entourage, atcd, précarité)
 - Lien avec pays de forte endémie
 - Enfants résidants IdF, Guyane, Mayotte
 - ~~Obligatoire : personnel de santé !!~~
- Enfants dès la naissance
 - 2^{ème} mois ++
 - Avant 5 ans +
 - Au plus tard 15 ans

Au total

- Problème persistant de santé publique mondiale
- Le traitement est identique mais plus +/- long +/- complexe !
- Place des corticoïdes à discuter au cas par cas
- VIH et tuberculose « quand comment » ?
- Emergence MDR/XDR : RCP !!

Remerciements

- Pr Aubry
- Pr Veziris
- Dr Figoni

[http://www.tbonline.info/guidelines/#adult treatment](http://www.tbonline.info/guidelines/#adult_treatment)

[http://www.tbonline.info/media/uploads/documents/nice guideline on tb treatment and prevention 2016.pdf](http://www.tbonline.info/media/uploads/documents/nice_guideline_on_tb_treatment_and_prevention_2016.pdf)

[http://www.tbonline.info/media/uploads/documents/managing drug interactions in the treatment of hiv-related tuberculosis 2013.pdf](http://www.tbonline.info/media/uploads/documents/managing_drug_interactions_in_the_treatment_of_hiv-related_tuberculosis_2013.pdf)

<http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx>

[https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/03/experts-vih pharmacologie.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/03/experts-vih_pharmacologie.pdf)



Crédit photo Pr. Veziris

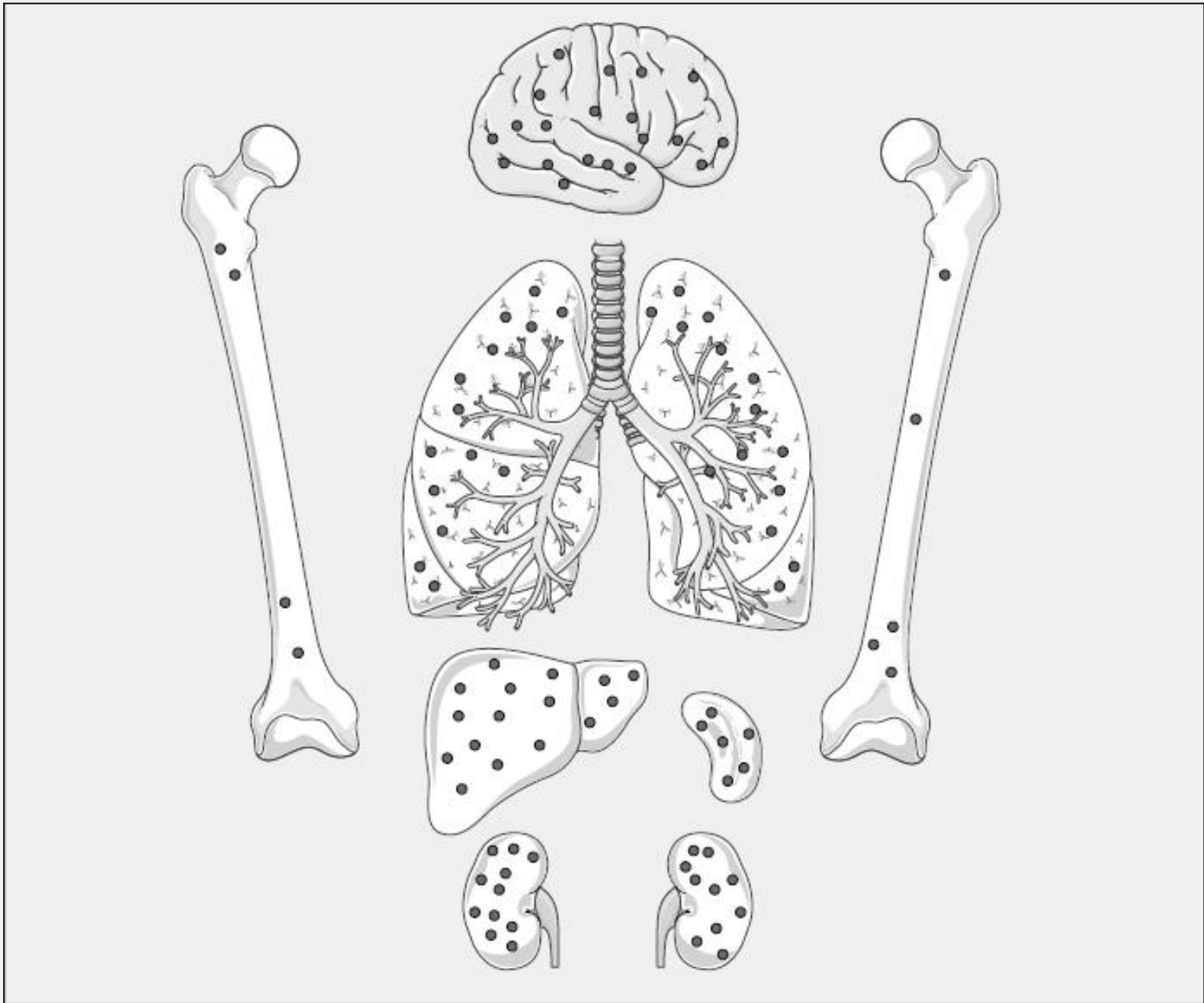
Essais BPaL : n=8

- Nix-TB study: BPaL for 26 weeks with 1200 mg of linezolid for the entire duration;
- ZeNix trial: BPaL for 26 weeks with 1200 mg of linezolid for the entire duration;
- ZeNix trial: BPaL for 26 weeks with 1200 mg of linezolid for 9 weeks;
- ZeNix trial: BPaL for 26 weeks with 600 mg of linezolid for the entire duration;
- ZeNix trial: BPaL for 26 weeks with 600 mg of linezolid for 9 weeks;
- TB-PRACTECAL: BPaL for 24 weeks with 600 mg linezolid for 16 weeks, followed by 300 mg for 8 weeks;
- TB-PRACTECAL: BPaL with moxifloxacin (BPaLM) for 24 weeks with 600 mg linezolid for 16 weeks, followed by 300 mg for 8 weeks; and
- TB-PRACTECAL: BPaL with clofazimine (BPaLC) for 24 weeks with 600 mg linezolid for 16 weeks, followed by 300 mg for 8 weeks.

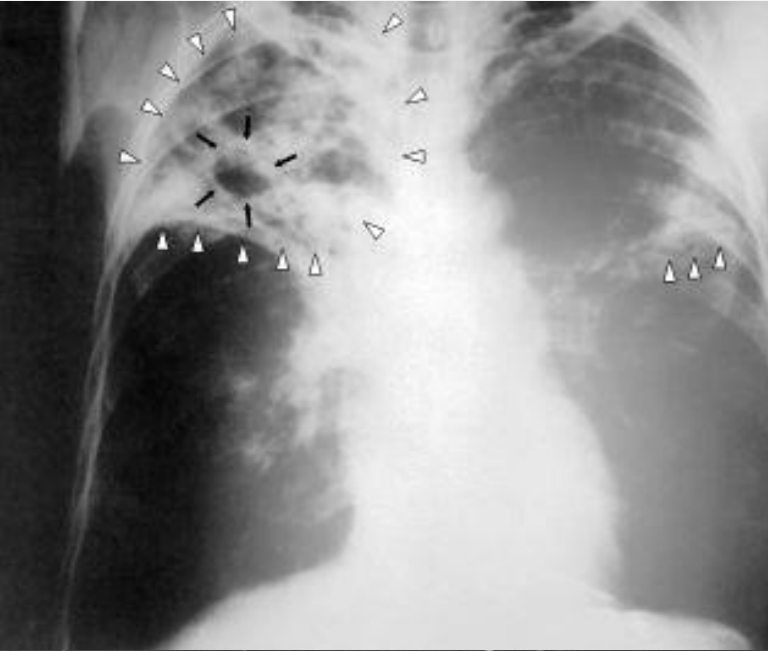
La tuberculose

La tuberculose...

...ça peut tout donner



Tuberculose pulmonaire



© Pr Jauréguiberry



© Pr Jauréguiberry

Tuberculose ganglionnaire

- La plus fréquente des atteintes extrapulmonaires
- Adénopathie clinique fluctuante +/- douloureuse
- Simple ou multiples
- Fistulisation :
 - à la peau : « écrouelle » (scrofuloderme)
 - Pus blanchâtre : BAAR + (Ziehl+), culture + (BK)
- **Dg** : exérèse plutôt que ponction
- **Histo** : granulome épithélioïde et géantocellulaire avec nécrose caséuse



© Dr Henry



© Pilly Trop 2022



© Pilly Trop 2022



Attention , c'est un piège...

Tuberculose ostéoarticulaire

- 3 à 5 % des tuberculoses
- Recrudescence
- Populations à risques :
 - migrants, immunodéprimés
- Syndrome infectieux :
 - discret et/ou absent
- AEG, sueurs nocturnes :
 - marqués dans les formes tardives

Spondylodiscite (Pott)

- Douleur dorsale, lombaire, cervicale
- Atteinte vertébrale et discale
- Clinique :
 - Rachialgies segmentaires, douleur palpation-percussion, inflammatoire, raideur, contracture, abcès froid...



- **IRM :**

- Hyposignal T1, hypersignal T2, hypersignal T1+gadolinium
- Géode centrosomatique
- Épidurite, abcès des parties molles...

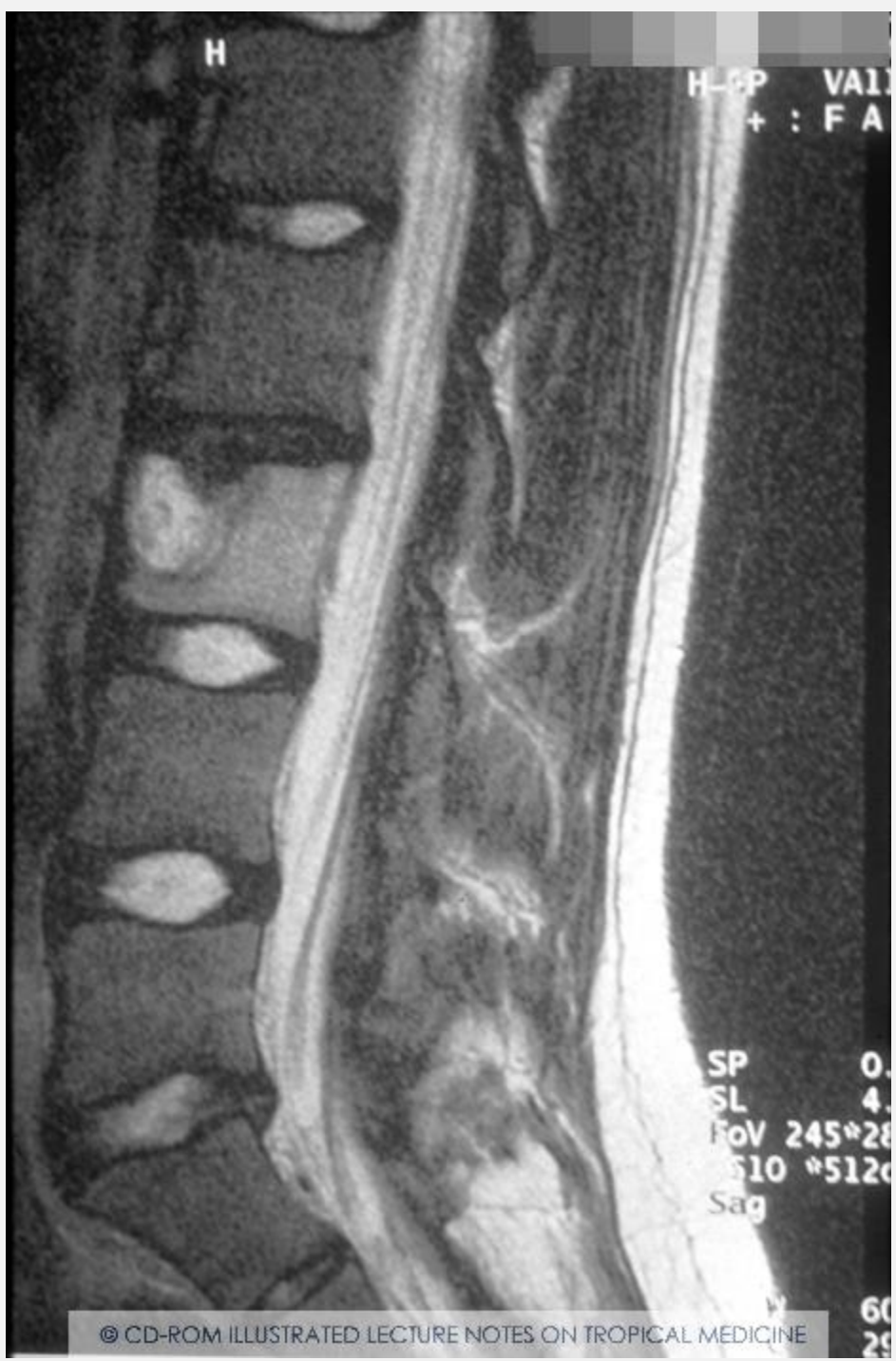
- **Dg : ponction biopsie**

- Bactériologie
- Histologie

Complications

- Abscès froid paravertébral : 50% à 95%
 - Parfois tardif, après instauration traitement
 - Collection purulente sous tension, disséquant le long du ligament antérieur, avec propagation possible à d'autres vertèbres
 - Empyème
- Paraplégie, paraparésie : 50%
 - arachnoidite, vasculite
 - compression médullaire par masse inflammatoire
 - ischémie par compression ou spasme vasculaire
 - instabilité rachidienne
- → déformation, tassements : troubles neurologiques





H

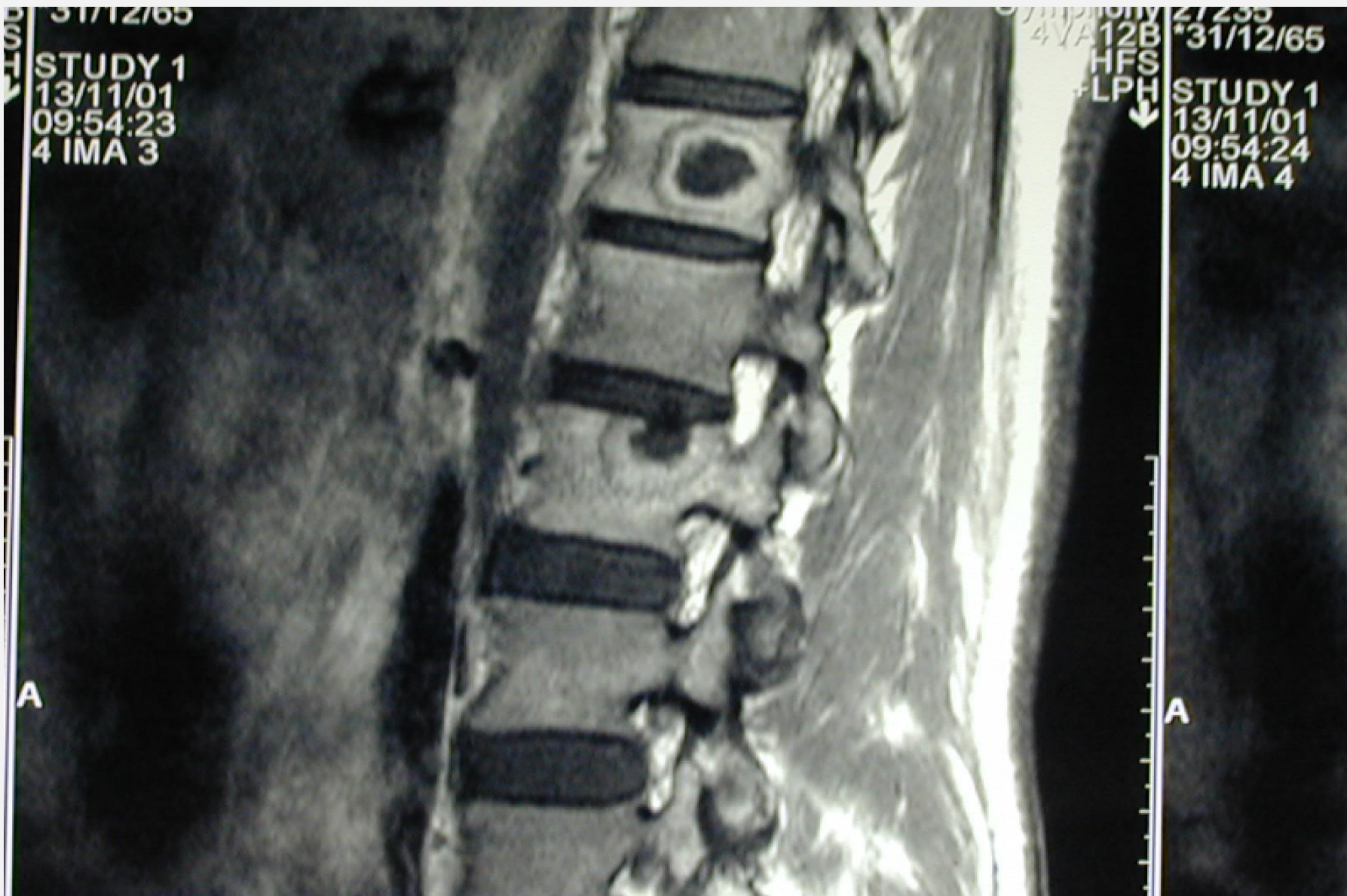
HLCP VAL
+ : F A

SP 0.
SL 4.
FoV 245*28
S10 *512
Sag

60
29

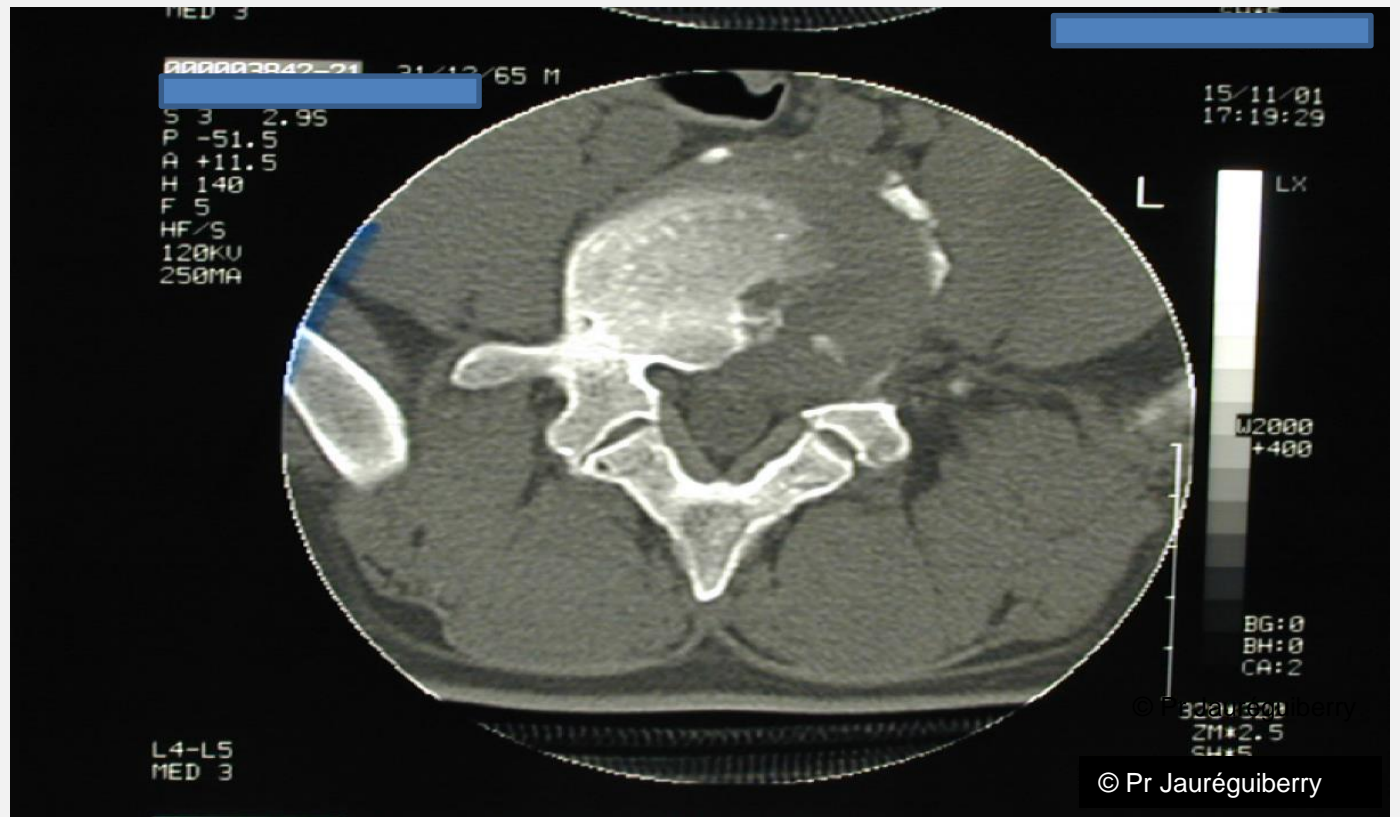
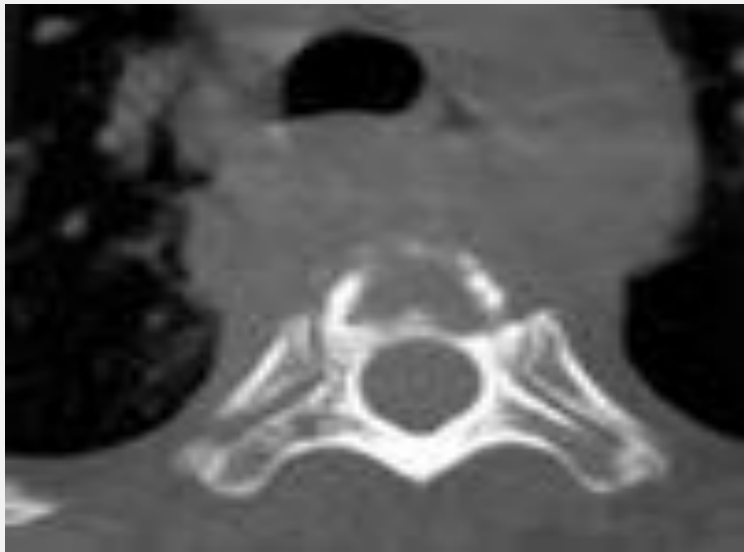
31/12/65
STUDY 1
13/11/01
09:54:23
4 IMA 3

31/12/65
STUDY 1
13/11/01
09:54:24
4 IMA 4



A

A





Arthrite tuberculeuse

- Monoarthrite subaiguë :
 - coxite, sacroilite, gonarthrite...
- Limitation articulaire, épanchement, douleur...
- Abscès froid fistulisé à la peau

- **Échographie** :
 - épanchement articulaire
- **Scanner** :
 - Hypodensité, rupture de corticale

- **Dg** : idem

Tuberculose neurologiques : méningite, abcès et tuberculomes

- Méningite torpide : installation progressive
- Troubles psychiatriques
- Atteinte nerfs crâniens, hydrocéphalie, vascularite..
- **PL :**
 - Lymphocytaire, hypoglycorachique, hyperprotéinorachique (> 1g/l)
 - ADA élevé
 - Direct rarement positif
 - Culture positive, PCR
- Hyponatrémie (SIADH)

Abcès et tuberculomes

- **Clinique :**
 - Ceux des lésions occupant l'espace
 - Fièvre, céphalées
 - Signes de localisation
 - Crise convulsive

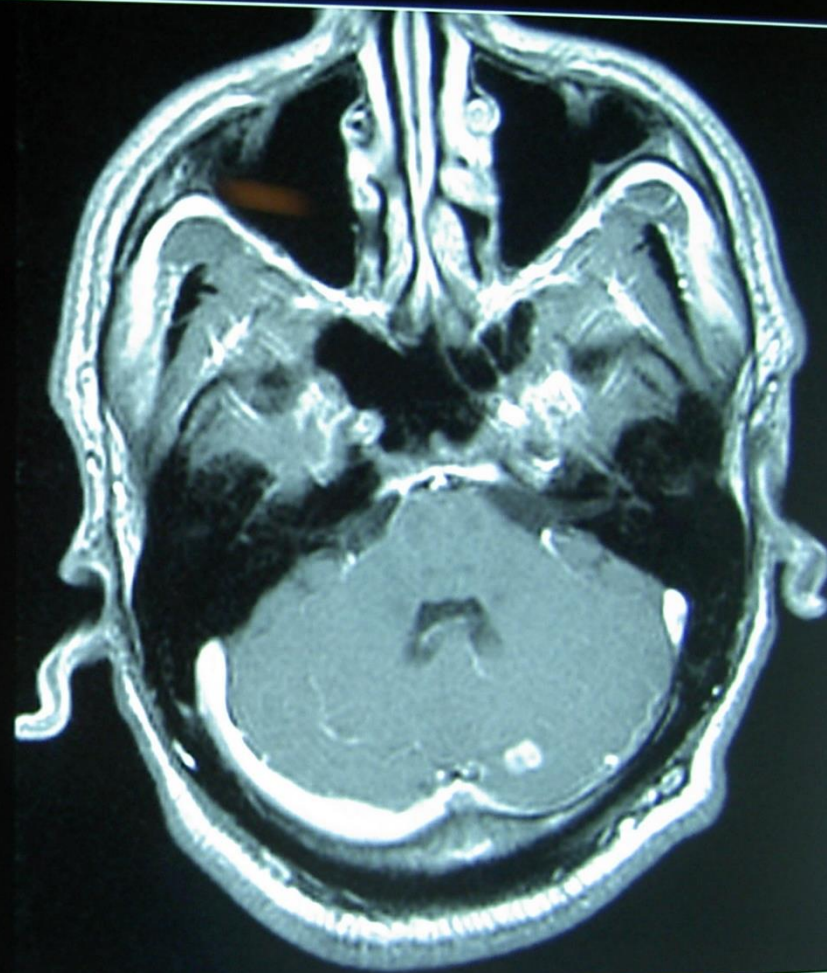
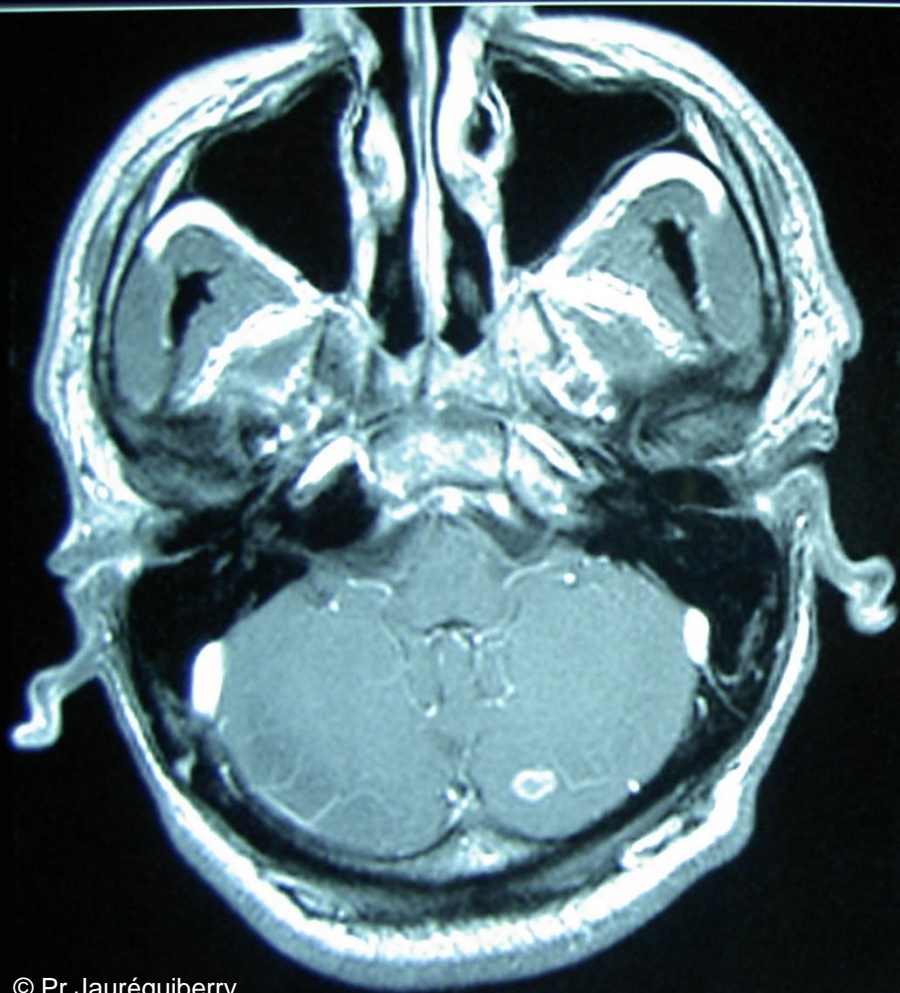
- **Tuberculomes**

- Zone centrale de nécrose caséuse
- Capsule de cellules géantes
- Peu de BK

- **Abcès : exceptionnels (VIH++)**

- Centre puriforme avec de nbx BK
- Réaction inflammatoire minime

- **→ IRM**





- **Tuberculose :**

- Laryngée
- Rénale
- Génitale
- Surrénalienne
- Cutanée
- Médullaire
- ...

