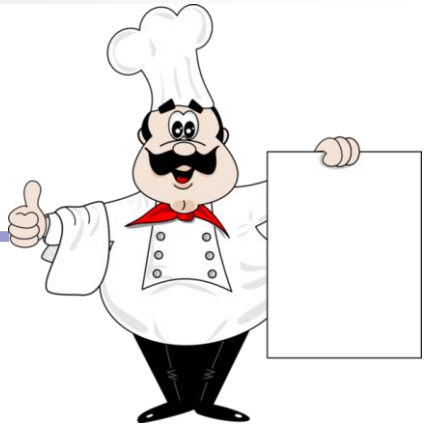
Tuberculose: Actualités et nouvelles prises en soins

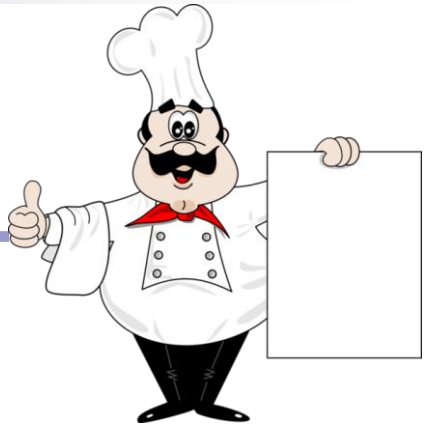
Prof. Pierre TATTEVIN
Service des Maladies Infectieuses & Réanimation Médicale, CHU Rennes
Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Au menu



- **Contexte**
- **Diagnostic**
- **Traitements**
  - **multi-S / MDR / pré-XDR**
  - **isolement**
  - **surveillance**
- **Conclusions**

Au menu



- **Contexte**
- Diagnostic
- Traitements
  - Multi-S / MDR / XDR
  - isolement
  - surveillance
- Conclusions

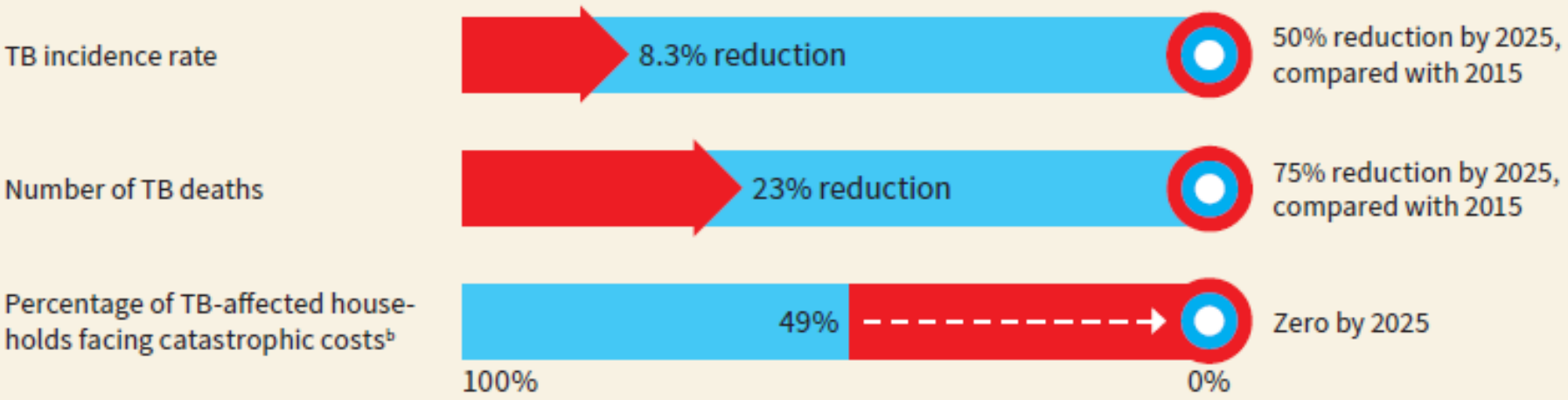
Généralités

- Une des bactéries les plus lentes en médecine
  - **Temps doublement 24 h (vs. 20 min pour les autres)**
  - Diagnostic difficile, Traitement long

- **Une maladie de la précarité**
  - Conditions de vie
  - Comorbidités, dénutrition…

- **Des progrès technologiques depuis 60 ans**
  - Éradication en vue ??

End TB Strategy, 2025 milestones



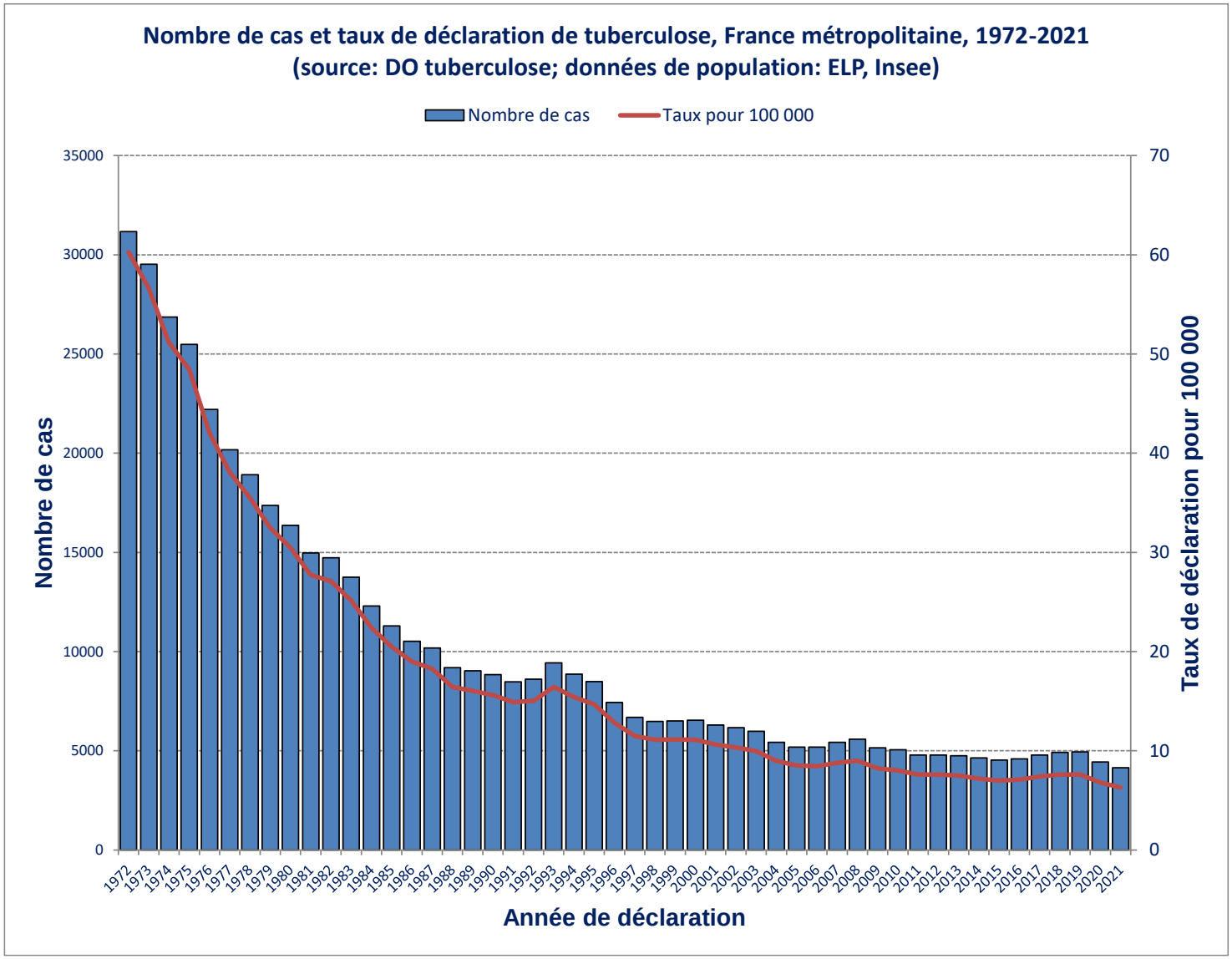
2023 UN high-level meeting on TB, targets[c]

Global TB report 2024, http://www.who.org

Conséquences de la chute de l'aide internationale US ?

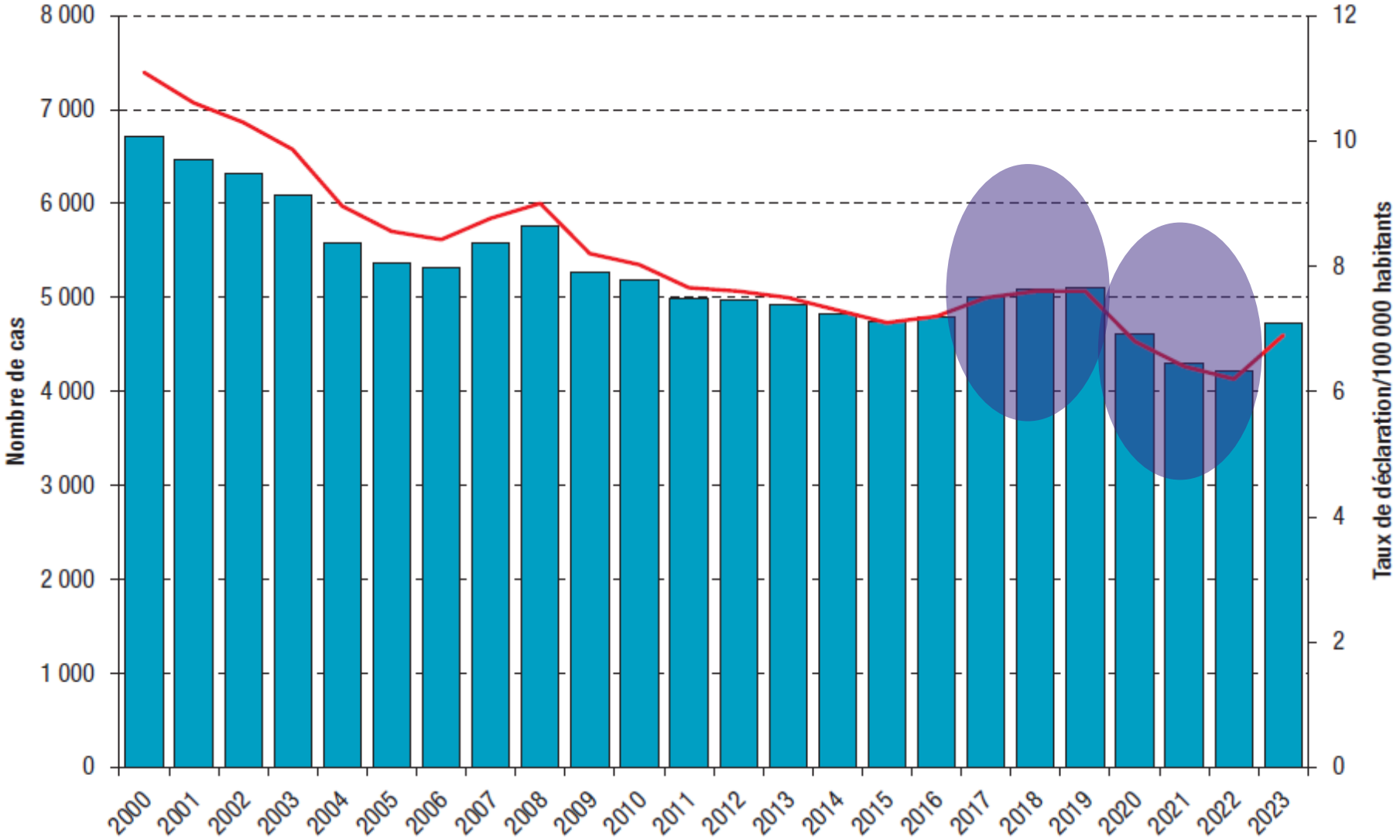
Global TB report 2024, http://www.who.org

CAS DÉCLARÉS DE TUBERCULOSE MALADIE, FRANCE METROPOLITAINE, 1972-2021



CAS DÉCLARÉS DE TUBERCULOSE MALADIE (NOMBRE DE CAS ET TAUX), FRANCE, 2000-2023

Santé publique France



Contexte: recos TB en France

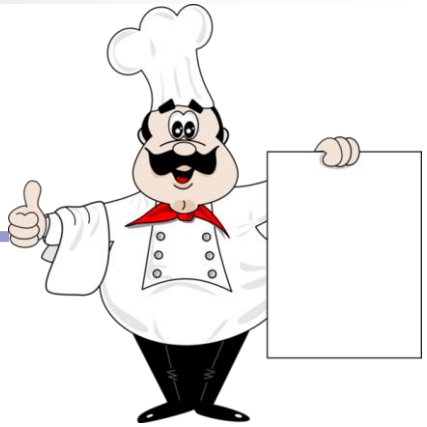
- **dernières recos Françaises = 2003**
  - *‘on n’est pas sérieux quand on a 20 ans !’*
  - *glissements progressifs => discordances pneumos/infectieux*
- **mise à jour co-portée par SPLF & SPILF**
- **coup d’envoi = octobre 2023 / livraison en 2025**
- **changements attendus**
  - **diagnostics modernes**
  - **traitements plus courts**
  - **isolement ?**

29e CPLF
CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

Recommandations « TUBERCULOSE »
Co-portées par la SPLF et la SPILF

ADER Florence, ***ANDREJAK Claire,*** BENNIS Youssef, BLANC François Xavier, BOURGARIT Anne, BOUSSOUAR Samia, CORVOL Harriet, DE CASTRO Nathalie, DELACOURT Christophe, EL HAJJAM Mostafa FILATTRE Pierre, FRAISSE Philippe, GOSSET Marine, GUGLIELMETTI Lorenzo, JACHYM Mathilde, KEÏTA-PERSE Olivia, KERJOUAN Mallorie, KERNEIS Solen, LE PIMPEC BARTHES Françoise, MAITRE Thomas MAZENQ Julie, MANAOUIL Cécile, MECHAI Frédéric, PREVOST Blandine, ***TATTEVIN Pierre***, TETART Macha VEZIRIS Nicolas WICKY Marie.

Au menu

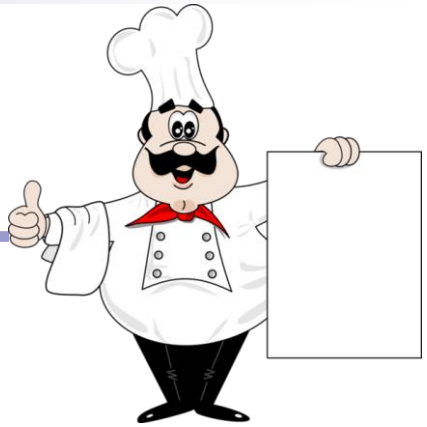


- Contexte
- **Diagnostic**
- Traitements
  - Multi-S / MDR / XDR
  - isolement
  - surveillance
- Conclusions

Diagnostic

- **Confirmation de l'absence d'indication des IGRA pour le diagnostic de TB maladie <u>chez l'adulte</u>**
- **Deux prélèvements 'respiratoires' suffisent**
- **Pas de valeur ajoutée si jours différents**
- **PCR sur un des prélèvements**
- **Tubages gastriques: intérêt 'douteux'**
- **Privilégier LBA si bilan initial non conclusif**

Au menu



- Contexte
- Diagnostic
- **Traitements**
  - **Multi-S** / MDR / XDR
  - isolement
  - surveillance
- Conclusions

Quel est le traitement d'une tuberculose pulmonaire à *M. tuberculosis* sensible?

Traitement standard 6 mois Phase intensive : 2 mois	Isoniazide 5 mg/kg/j Rifampicine 10 mg/kg/j Ethambutol 20 mg/kg/j Pyrazinamide 25 mg/kg/j	Corticoïdes si miliaire hypoxémiante
Phase d'entretien : 4 mois	Isoniazide 5 mg/kg/j Rifampicine 10 mg/kg/j	

En cas de **culture du crachat positive après 2 mois** de traitement (M2) ou **bien <u>de tuberculose pulmonaire extensive initiale chez un patient n'expectorant à M2</u>, il est recommandé de prolonger le traitement pour totaliser 9 mois (2 mois de quadrithérapie puis 7 mois de bithérapie)**

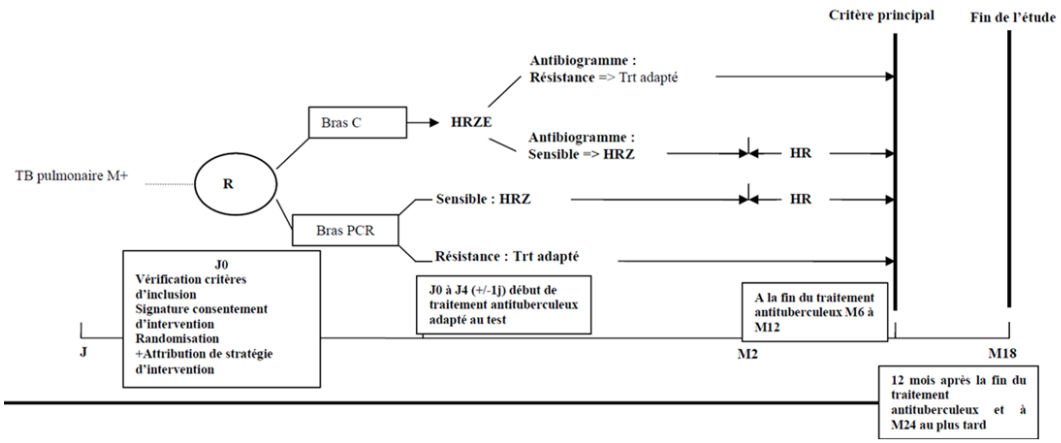
Arrêt ethambutol avant M2 si souche sensible à l'INH et RMP (<u>génotypique</u> ou phénotypique).

En absence de preuve microbiologique de sensibilité à la rifampicine et à l'isoniazide, l'éthambutol est poursuivi pendant les 2 premiers mois de traitement.

NEW

Détection précoce de la résistance isoniazide/rifampicine pour l'allègement du traitement initial de la tuberculose : les résultats de l'étude randomisée FAST-TB

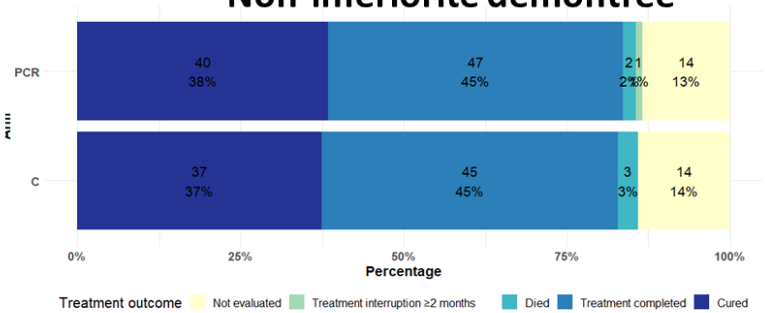
De Castro N, Mechaï F, Bachelet D, Canestri A, Joly V, Vandenhende M, Boutoille D, Kerjouan M, Veziris N, Molina JM, Grall N, Tattevin P, Laouénan C, Yazdanpanah Y; FAST TB Study Group



Dans un contexte de faible niveau de résistance à l'isoniazide la détection rapide de la résistance à l'isoniazide permet de débuter un traitement sans ethambutol

Succès de traitement :
82/99 bras C
87/104 bras PCR

Non-infériorité démontrée



De Castro N et al. OFID 2024

Que faire en cas d'interruption de traitement ?

En cas d'interruption de traitement de **plus de 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement** (phase de quadrithérapie) ou en cas d'interruption de **plus de 2 mois entre M3 et M6** (phase de bithérapie), il est recommandé de reprendre le traitement à zéro. (Avis d'experts)

Faut-il un jeûne drastique, pour la rifampicine ?

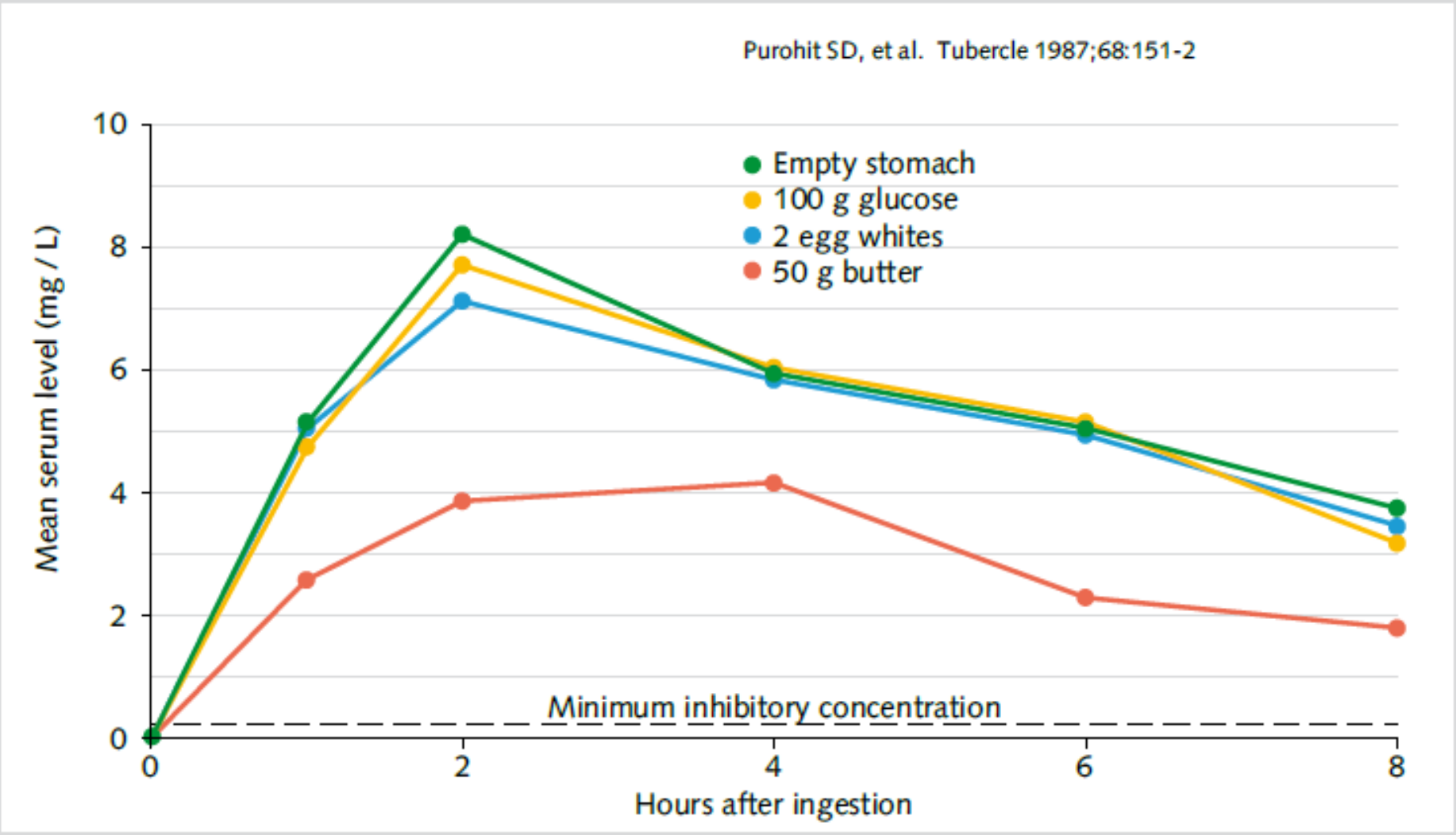


Figure 7-1. Impact d'un repas contenant des hydrates de carbone, des protéines ou des lipides sur la pharmacocinétique de la rifampicine.

Supplémentation en vitamine B6

Il est recommandé de prescrire de la pyridoxine (vitamine B6) à toutes les personnes recevant de l'isoniazide et présentant un risque de neuropathie (femmes enceintes, nourrissons allaités, VIH, diabète, malnutrition, insuffisance rénale chronique, personnes très âgées, alcool).

La dose quotidienne est de **10 mg/jour**.

Si pyridoxine > 50 mg/j prolongé : risque de neuropathie secondaire

Prise en charge dans le cadre de l'ALD29

Becozyme (10 mg/cp)
Becilan (250 mg/cp)
Princi B (25 mg/cp)

Quand raccourcir le traitement d'une tuberculose pulmonaire à *M. tuberculosis* sensible?

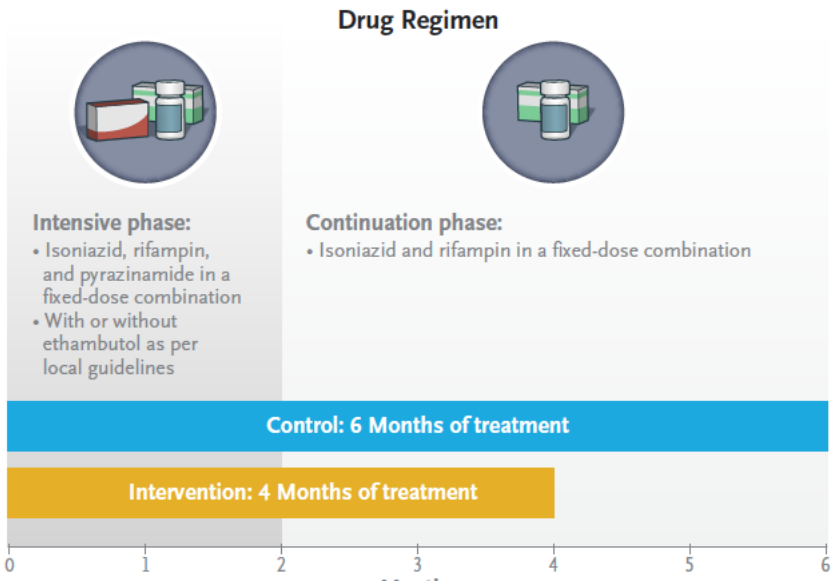
NEW

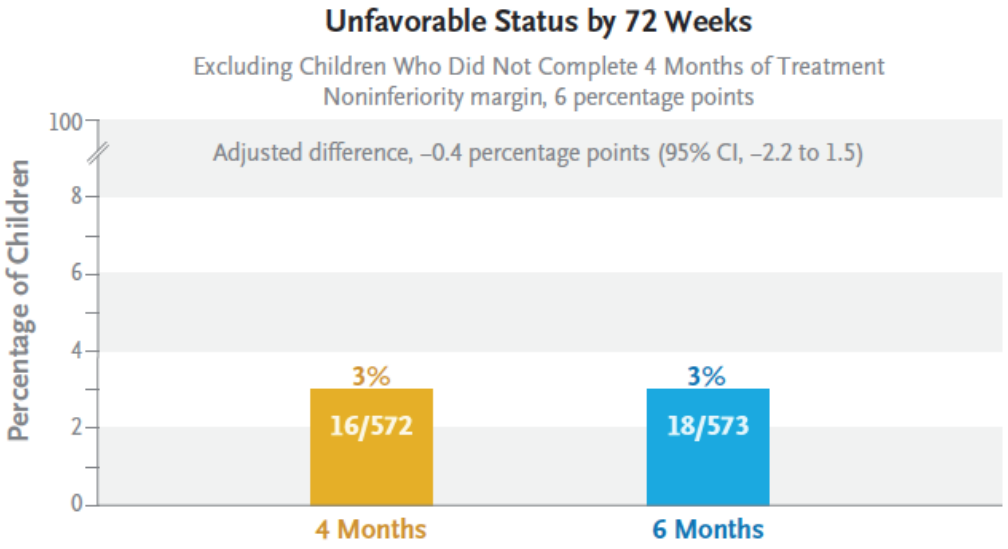
- En cas de tuberculose pauci-bacillaire avec examen microscopique et cultures négatives, sans caverne, limitée à un lobe, sans suspicion de résistance, pour les patients immunocompétents, il est possible **de raccourcir le traitement standard à 4 mois** (**2 mois de quadrithérapie puis 2 mois de bithérapie**). Ces situations peuvent correspondre notamment aux tuberculoses diagnostiquées lors d'une enquête autour d'un cas

RESEARCH SUMMARY

Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children

Turkova A et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2104535





CONCLUSIONS

Among children with nonsevere, drug-susceptible, smear-negative TB, a 4-month treatment regimen was noninferior to a 6-month regimen at 72 weeks of follow-up.

Chez les enfants avec TB pulmonaire limitée non bacillifère sans caverne, 4 mois suffisent !

Turkova A et al. New Engl J Med 2022

Commentaires

TB pauci-bacillifère chez l'enfant => Pas d'inquiétude sur ces traitements courts avec molecules usuelles, **mais bien respecter les critères:**

1. **TB multi-sensible**
2. **Si pulmonaire, un seul lobe, non bacillifère, sans caverne**
3. **Autres: TB ganglionnaire non compressive, TB pleurale**

Et s'assurer de l'observance…

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

S.E. Dorman, P. Nahid, E.V. Kurbatova, P.P.J. Phillips, K. Bryant, K.E. Dooley, M. Engle, S.V. Goldberg, H.T.T. Phan, J. Hakim, J.L. Johnson, M. Lourens, N.A. Martinson, G. Muzanyi, K. Narunsky, S. Nerette, N.V. Nguyen, T.H. Pham, S. Pierre, A.E. Purfield, W. Samaneka, R.M. Savic, I. Sanne, N.A. Scott, J. Shenje, E. Sizemore, A. Vernon, Z. Waja, M. Weiner, S. Swindells, and R.E. Chaisson,

- **Etude randomisée internationale**

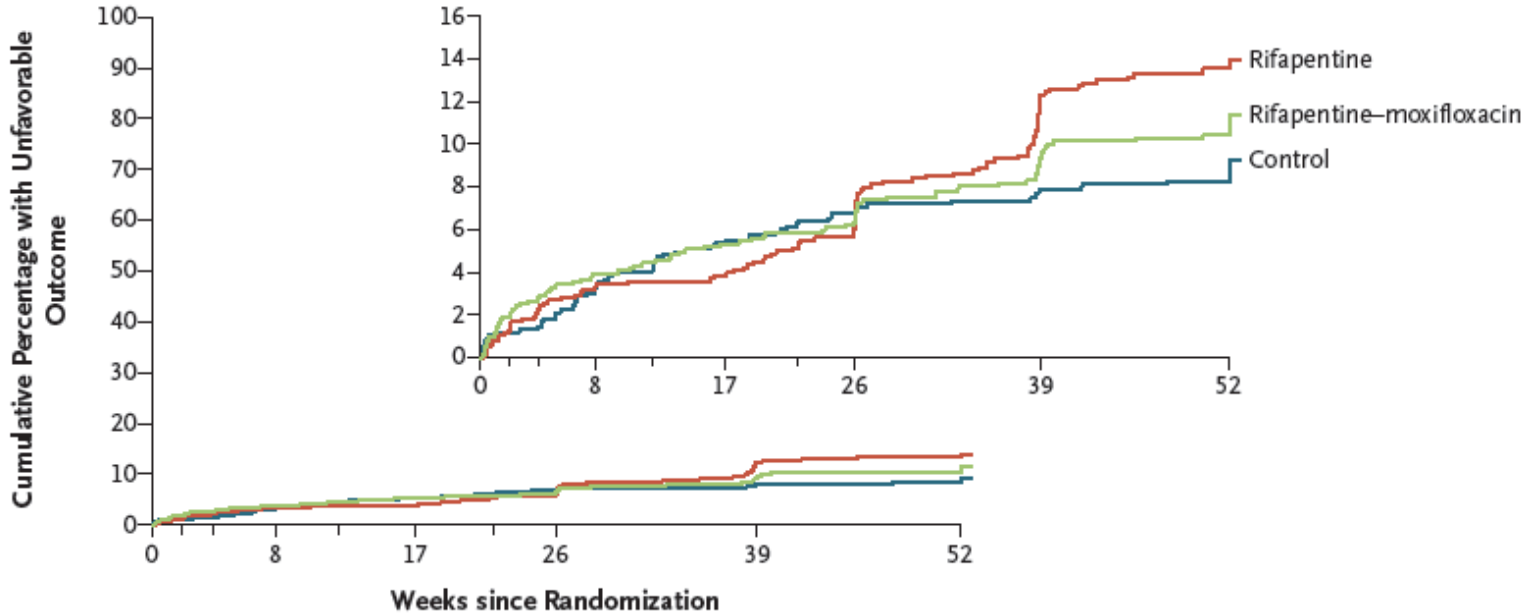
- **TB pulmonaire documentée multi-sensible**
  - Contrôle (6 mois) = RHZE2 puis RH4
  - Bras Rifapentine (Rfp) 4 mois = RfpHZE2 puis RfpH2
  - Bras Rifapentine + Moxifloxacine 4 mois = RfpHZM2 puis RfpHM2

- **Critère principal**
  - Guérison sans TB à M12

Dorman SE et al. New Engl J Med 2021

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

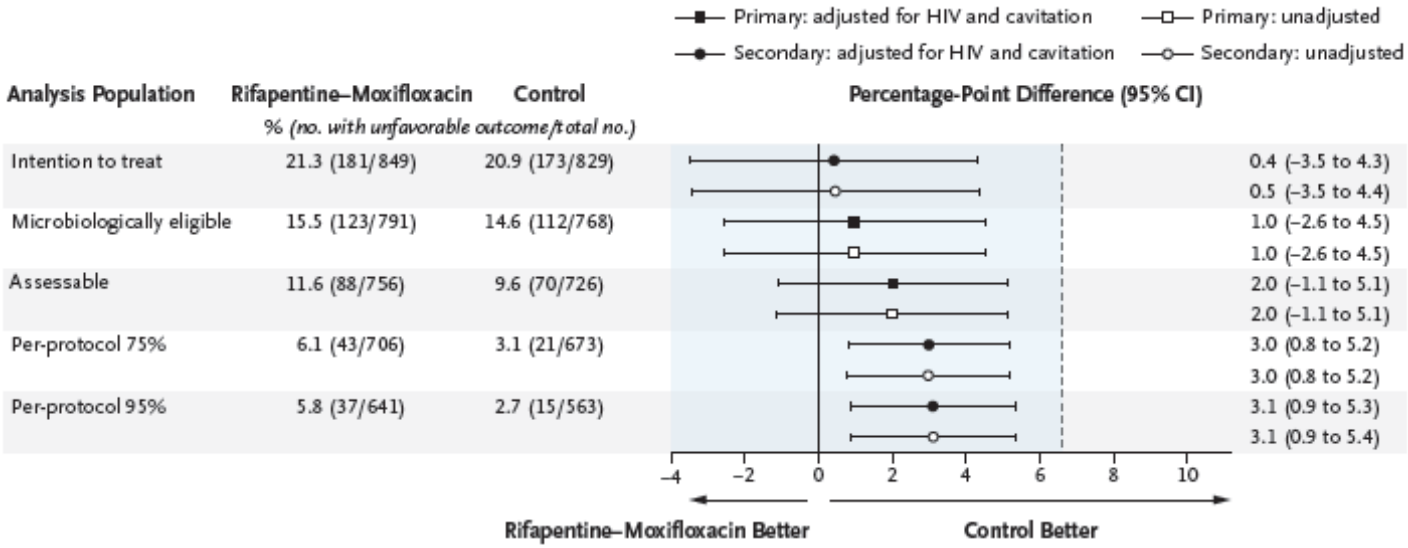
S.E. Dorman, P. Nahid, E.V. Kurbatova, P.P.J. Phillips, K. Bryant, K.E. Dooley, M. Engle, S.V. Goldberg, H.T.T. Phan, J. Hakim, J.L. Johnson, M. Lourens, N.A. Martinson, G. Muzanyi, K. Narunsky, S. Nerette, N.V. Nguyen, T.H. Pham, S. Pierre, A.E. Purfield, W. Samaneka, R.M. Savic, I. Sanne, N.A. Scott, J. Shenje, E. Sizemore, A. Vernon, Z. Waja, M. Weiner, S. Swindells, and R.E. Chaisson,

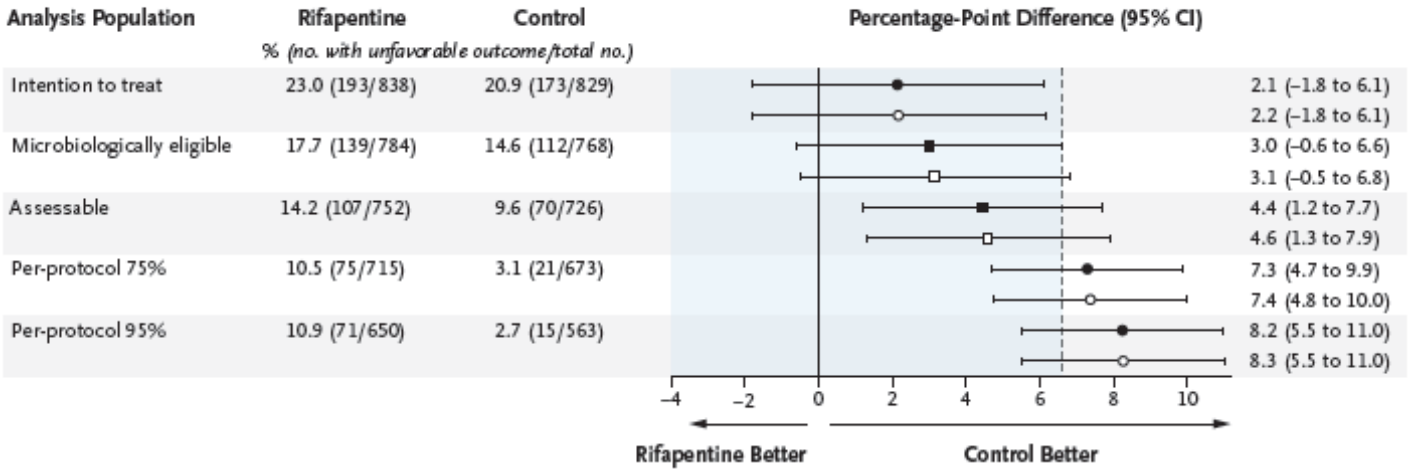


No. at Risk						
Rifapentine	784	758	749	727	660	644
Rifapentine–moxifloxacin	791	758	747	728	686	668
Control	768	742	724	711	675	658

Dorman SE et al. New Engl J Med 2021

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis





Traitement TB pulmonaire 4 mois possible avec Rifapentine & Moxifloxacine

Dorman SE et al. New Engl J Med 2021

Commentaires

1. Rifapentine non disponible dans la plupart des pays en 2025, malgré plaidoyers
2. Faut-il vraiment proposer 4 mois de fluoroquinolones pour une TB multi-sensible, pour une reduction de durée d'INH/RMP d'1/3 ?
   - 'reserve' pour les TB MDR
   - émergence autres bactéries FQ-R
   - EIG
3. Avis représentants patients = Feu ! (cas sélectionnés)

Table 1: Patient perspective

"For individuals living with tuberculosis, the path from diagnosis to recovery is full of many challenges. Delay in diagnosis and prolonged symptoms can be common. Long periods of isolation carry both economic and emotional costs. The difficulty of high pill burden, medication side effects and long treatment regimens is frequently discussed by TB survivors in *We Are TB* support meetings. During my own treatment I felt the weight of 16 pills in my hand every morning, and of stigma, financial cost and isolation. I felt the added burden on my family, the medication side effects, and the physical manifestations of the disease. Progress to shorten this journey and to ease these burdens is valued by patients." -- Kelly Holland, *We Are TB* patient advocate

Plus court, mais plus lourd !

Traitement standard

- 2 mois Rmp Inh Pza

  60 x 5 = 300 cp

- 4 mois Rmp Inh

  120 x 2 = 240 cp

Total 540 cp

Traitement court

- 2 mois Rpt Mox Inh Pza

  60 x 10 = 600 cp

- 2 mois Rpt Mox Inh

  60 x 5 = 300 cp

Total 900 cp

Experience With Four-Month Rifapentine and Moxifloxacin–Based Tuberculosis Treatment in San Francisco

Janice K. Louie,[1,2] Rocio Agraz-Lara,[1] Gustavo E. Velásquez,[3] Allison Phillips,[1] and John D. Szumowski[3]

San Francisco, 2021-2023 'la vraie vie'

- **30/160 (19%) patients éligibles** à traitement court
- **22/30** ont débuté Inh Rpt Pza Mox
- **18/22** (82%) ont présenté au moins un EI
- **9 patients/22 ont tenu jusqu'au bout !**

Adverse events	
Any adverse event	18/22 (81.8)
Mild (CTCAE grade 1)[f]	7/22 (38.9)
Gastrointestinal (nausea and/or vomiting)	4/22 (18.2)
Rash	2/22 (9.0)
Myalgias	1/22 (4.5)
Moderate (CTCAE grade 2)[f]	10/22 (45.5)
Gastrointestinal (nausea and/or vomiting)	5/22 (22.7)
Nausea and/or vomiting with liver function test values >3× upper limit of normal	2/22 (9.1)
Dermatologic	2/22(9.1)
Dizziness, flushing, palpitations, anxiety	1/22 (4.5)
Severe (CTCAE grade 3)[f]	1/22 (4.5)
Syncope, weakness, nausea, electrolyte abnormality	1/22 (4.5)
HPMZ treatment discontinued due to adverse event(s)	11/22 (50.0)
Median time to first adverse event occurrence (range), d	4.3 (1–63)
Median time to HPMZ cessation (range), d	10.5 (3–70)
Cases who completed HPMZ treatment	9/22 (40.9)
Median time to HPMZ treatment completion (range), d	126 (120–198)

Louie J et al. Open Forum Infect Dis 2023

Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis

Nicholas I. Paton, M.D., Christopher Cousins, M.B., Ch.B., Celina Suresh, B.Sc., Erlina Burhan, M.D., Ka Lip Chew, F.R.C.P.A., Victoria B. Dalay, M.D., Qingshu Lu, Ph.D., Tutik Kusmiati, M.D., Vincent M. Balanag, M.D., Shu Ling Lee, B.Sc., Rovina Ruslami, Ph.D., Yogesh Pokharkar, M.Sc., Irawaty Djaharuddin, M.D., Jani J.R. Sugiri, M.D., Rholine S. Veto, M.D., Christine Sekaggya-Wiltshire, Ph.D., Anchalee Avihingsanon, M.D., Rohit Sarin, M.D., Padmasayee Papineni, F.R.C.P., Andrew J. Nunn, M.Sc., and Angela M. Crook, Ph.D., for the TRUNCATE-TB Trial Team*

Un changement de paradigme !

- **Rationnel**

TB sensible: 95% guérison si traitement standard 6 mois, 85% si 4 mois

⇒ **Traitement recommandé 6 mois**

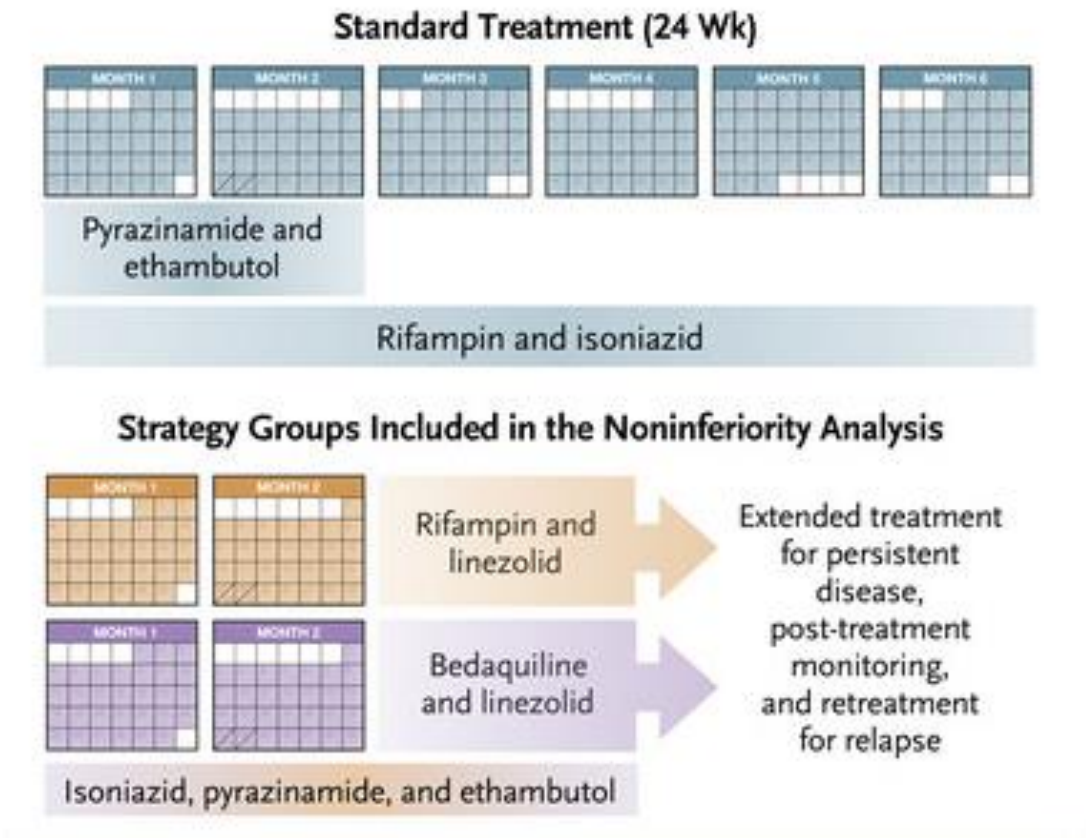
⇒ **Pour 85% des patients, ça représente 2 mois inutiles**

- **Le concept 'Truncate-TB'**
  - **Traitement renforcé 8 semaines**
  - **Stop si pas de signe de maladie résiduelle (clinique + microbio)**
  - **Monitoring étroit => retraitement si rechute**

Paton N et al. New Engl J Med 2023

Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis

Nicholas I. Paton, M.D., Christopher Cousins, M.B., Ch.B., Celina Suresh, B.Sc., Erlina Burhan, M.D., Ka Lip Chew, F.R.C.P.A., Victoria B. Dalay, M.D., Qingshu Lu, Ph.D., Tutik Kusmiati, M.D., Vincent M. Balanag, M.D., Shu Ling Lee, B.Sc., Rovina Ruslami, Ph.D., Yogesh Pokharkar, M.Sc., Irawaty Djaharuddin, M.D., Jani J.R. Sugiri, M.D., Rholine S. Veto, M.D., Christine Sekaggya-Wiltshire, Ph.D., Anchalee Avihingsanon, M.D., Rohit Sarin, M.D., Padmasayee Papineni, F.R.C.P., Andrew J. Nunn, M.Sc., and Angela M. Crook, Ph.D., for the TRUNCATE-TB Trial Team*



Etude randomisée 'adaptative':

=> Modifications selon résultats intermédiaires

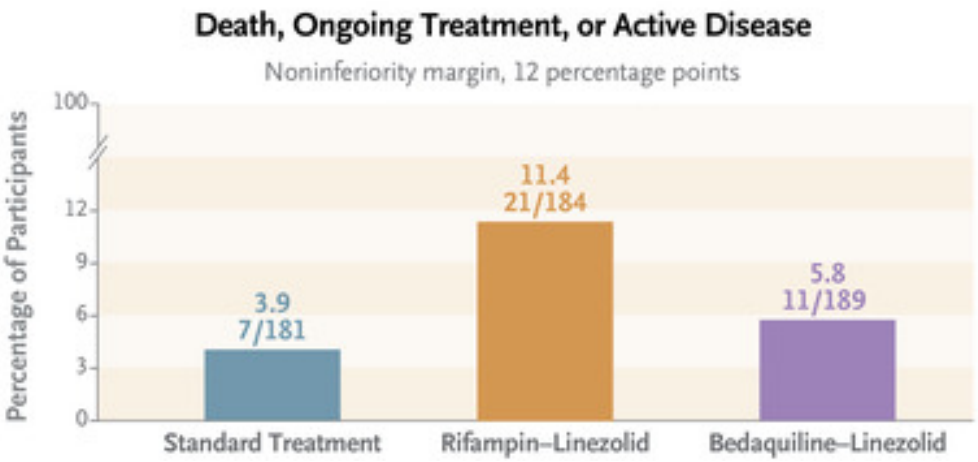
- **critères exclusion**: VIH, bacillifère +++ et caverne > 4 cm, puis abandonnés
- 4 bras expérimentaux => 2 retenus

*18 sites, **750 patients inclus** (AFRIQUE/ASIE)*

Paton N et al. New Engl J Med 2023

Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis

Nicholas I. Paton, M.D., Christopher Cousins, M.B., Ch.B., Celina Suresh, B.Sc., Erlina Burhan, M.D., Ka Lip Chew, F.R.C.P.A., Victoria B. Dalay, M.D., Qingshu Lu, Ph.D., Tutik Kusmiati, M.D., Vincent M. Balanag, M.D., Shu Ling Lee, B.Sc., Rovina Ruslami, Ph.D., Yogesh Pokharkar, M.Sc., Irawaty Djaharuddin, M.D., Jani J.R. Sugiri, M.D., Rholine S. Veto, M.D., Christine Sekaggya-Wiltshire, Ph.D., Anchalee Avihingsanon, M.D., Rohit Sarin, M.D., Padmasayee Papineni, F.R.C.P., Andrew J. Nunn, M.Sc., and Angela M. Crook, Ph.D., for the TRUNCATE-TB Trial Team*



Conclusions:

- **8 semaines de traitement intensif suffisent si TB multi-sensible**
- **INH/PZA/EMB + Bédaquiline & linézolide**
- **Stop si TB ‘éteinte’ à S8 + suivi étroit (1/mois + si suspicion rechute)**

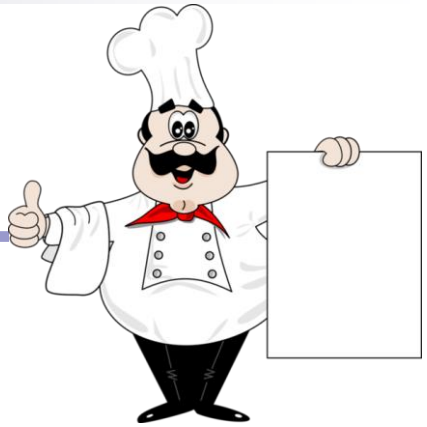
Paton N et al. New Engl J Med 2023

Commentaires

Concept intéressant, moderne (traitement individualisé), mais probablement pas tout à fait mûr

1. **Traitement compliqué**
2. **Suivi rapproché avec enjeu majeur si ‘raté’**
3. **En attente de meilleurs marqueurs de guérison (bio, imagerie) et de meilleurs traitements (rifapentine, etc.)**

Au menu



- Contexte
- Diagnostic
- **Traitements**
  - Multi-S / **MDR / XDR**
  - isolement
  - surveillance
- Conclusions

Traitement de la TB MDR ‘et plus’

1. Rappel: changement des definitions OMS (2021)

- *MDR (multi-résistante) = résistance à isoniazide & rifampicine*
- *Pré-XDR & XDR (ultra-résistante) = MDR ‘aggravées’*
  - *Pré-XDR: MDR + Résistance à toutes les quinolones*
  - *XDR: pré-XDR + Résistance à bédaquiline et/ou linézolide*

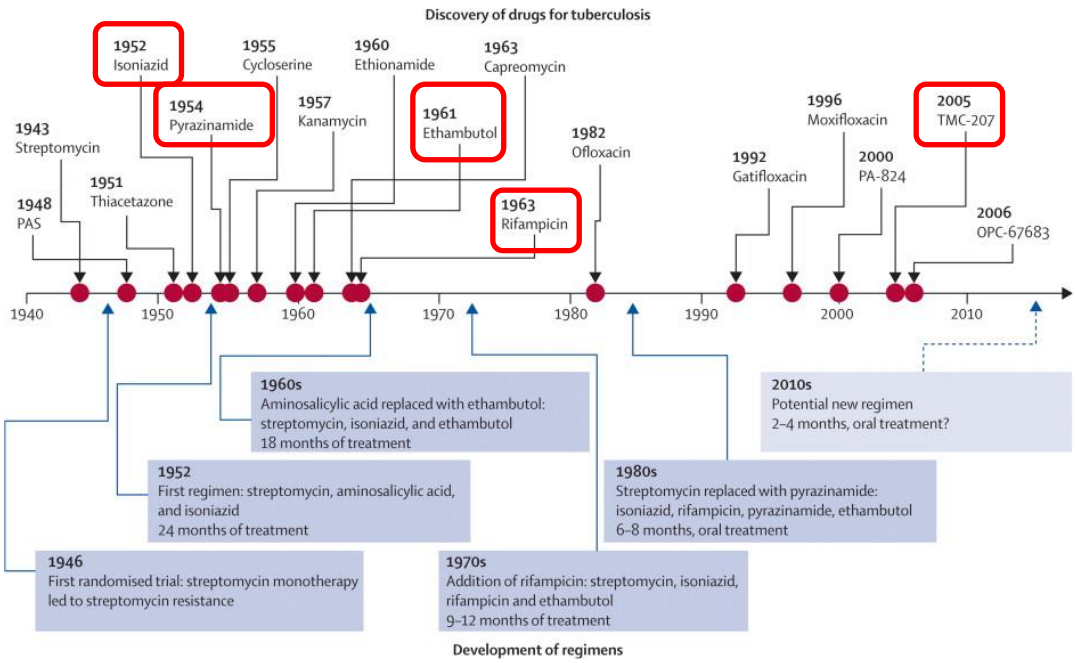
2. Message principal des recos 2025 = ‘avis d’experts’

- *Expérience (CNR Myrma) & multi-disciplinarité (RCP)*

3. Si vous voulez tout savoir…

- *6 mois BPaLM pour MDR (bédaquiline, prétomanide, linézolide, moxifloxacine)*
- *6 mois BPaL pour pré-XDR (bédaquiline, prétomanide, linézolide)*

L'importance des plaidoyers et des partenariats public/privé



Ma et al. Lancet 2010;375:2100

http://www.msfaccess.org

Nouveautés TB extra-pulmonaire

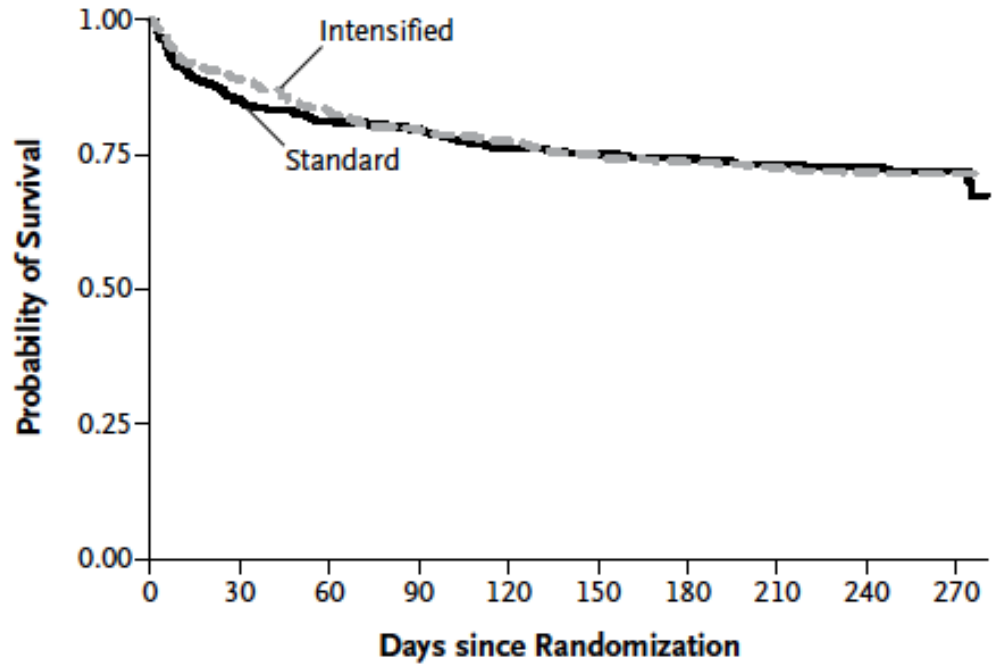
Gros efforts de recherche sur la TB neuro-méningée !

(30-50% décès en 2024)

ORIGINAL ARTICLE

Intensified Antituberculosis Therapy in Adults with Tuberculous Meningitis

- **Traitement TB neuro-méningée intensifié**
  - Total 9 mois
  - 2RHZE/7RH
  - Dexamethasone => S8
  - Bras 'intensifié' => S8
    - **RMP 15 mg/kg/j**
    - **Lévoflo 20 mg/kg/j**



No. at Risk										
Standard	409	342	322	315	298	293	290	286	284	222
Intensified	408	353	328	313	305	295	288	283	379	225

Heemskerk AD et al. N Engl J Med 2016

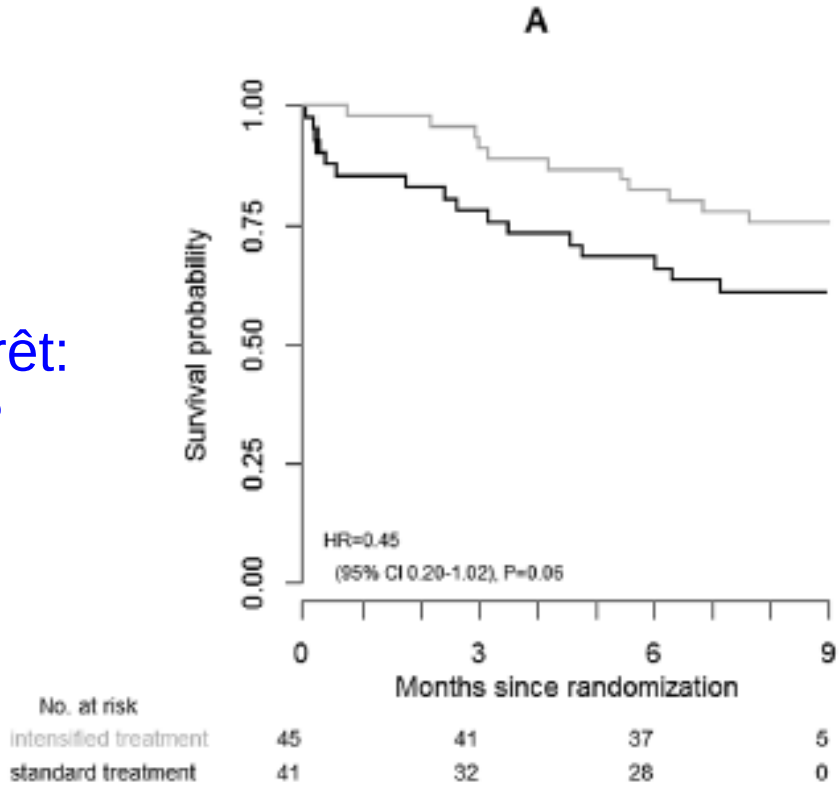
Clinical Infectious Diseases

Clinical Outcomes of Patients With Drug-Resistant Tuberculous Meningitis Treated With an Intensified Antituberculosis Regimen

A. Dorothee Heemskerk,[1,2] Mai Thi Hoang Nguyen,[1] Ha Thi Minh Dang,[1,3] Chau Van Vinh Nguyen,[1,4] Lan Huu Nguyen,[3] Thu Dang Anh Do,[1] Thuong Thuy Thuong Nguyen,[1] Marcel Wolbers,[1,2] Jeremy Day,[1,2] Thao Thi Phuong Le,[1] Bang Duc Nguyen,[1,3] Maxine Caws,[1,5] and Guy E. Thwaites[1,2]

Clinical Infectious Diseases® 2017;65(1):20–8

Un groupe avec intérêt:
TB INH-R / RMP-S ?



Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

A Phase 2A Trial of the Safety and Tolerability of Increased Dose Rifampicin and Adjunctive Linezolid, With or Without Aspirin, for Human Immunodeficiency Virus–Associated Tuberculous Meningitis: The LASER-TBM Trial

Angharad G. Davis,[1,2,3] Sean Wasserman,[3,4] Cari Stek,[3,5] Mpumi Maxebengula,[3] C. Jason Liang,[6] Stephani Stegmann,[3] Sonya Koekemoer,[3] Amanda Jackson,[3] Yakub Kadernani,[3] Marise Bremer,[3] Remy Daroowala,[3,5] Saalikha Aziz,[3] Rene Goliath,[3] Louise Lai Sai,[3] Thandi Sihoyiya,[3] Paolo Denti,[7] Rachel P. J. Lai,[1,5] Thomas Crede,[8] Jonathan Naude,[8] Patryk Szymanski,[8] Yakoob Vallie,[9] Ismail Abbas Banderker,[8] Muhammed S. Moosa,[9] Peter Raubenheimer,[4] Sally Candy,[10] Curtis Offiah,[11] Gerda Wahl,[12] Isak Vorster,[10] Gary Maartens,[3,7] John Black,[12] Graeme Meintjes,[3,4] and Robert J. Wilkinson[1,2,3,4,5]

Davis AG et al. Clin Infect Dis 2023

The use of TNF-α antagonists in tuberculosis to control severe paradoxical reaction or immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series and literature review

Lucas Armange[1,2] · Adèle Lacroix[3] · Paul Petitgas[1] · Cédric Arvieux[1] · Caroline Piau-Couapel[4] · Patrice Poubeau[2]
Matthieu Revest[1] · Pierre Tattevin[1]

	Paradoxical reaction (PR) (*n*=12)	Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS, *n*=12)		Total (*n*=24)
		HIV-infected (*n*=6)	Others (*n*=6)	
Female sex *n*/*N*	9/12	2/6	3/6	14/24 (58%)
Age, median (IQR)	36 (31–56)	42 (33–49)	29 (27–47)	36 (28–52)
Tuberculosis features				
Neuromeningeal	11/12	2/6	2/6	15/24 (63%)
Pulmonary	4/12	2/6	4/6	10/24 (42%)
Lymph nodes	2/12	2/6	2/6	6/24 (25%)
Miliary	2/12	2/6	2/6	6/24 (25%)
Others[£]	3/12	2/6	1/6	6/24 (25%)

Armange L et al. Eur Clin Microbiol Infect Dis 2023

The use of TNF-α antagonists in tuberculosis to control severe paradoxical reaction or immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series and literature review

Lucas Armange[1,2] · Adèle Lacroix[3] · Paul Petitgas[1] · Cédric Arvieux[1] · Caroline Piau-Couapel[4] · Patrice Poubeau[2]
Matthieu Revest[1] · Pierre Tattevin[1]

	Paradoxical reaction (PR) (*n*=12)	Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS, *n*=12)		Total (*n*=24)
		HIV-infected (*n*=6)	Others (*n*=6)	
Treatment of PR or IRIS §				
High-dose corticosteroids	12/12	6/6	5/6	23/24 (96%)
Infliximab	8/12	4/6	5/6	17/24 (71%)
Adalimumab	1/12	1/6	1/6	3/24 (13%)
Thalidomide	4/12	2/6	0/6	6/24 (25%)
Outcome				
Initial improvement	12/12	6/6	6/6	24/24
Sequelae	6/11**	0/6	0/6	6/23* (26%)
TNF-α antagonist severe adverse events	2/12	1/6	1/6	4/24 (17%)

Armange L et al. Eur Clin Microbiol Infect Dis 2023

The use of TNF-α antagonists in tuberculosis to control severe paradoxical reaction or immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series and literature review

Lucas Armange[1,2] · Adèle Lacroix[3] · Paul Petitgas[1] · Cédric Arvieux[1] · Caroline Piau-Couapel[4] · Patrice Poubeau[2]
Matthieu Revest[1] · Pierre Tattevin[1]

Aucune flambée de TB sous infliximab (n=24)

=> Nos ‘propositions’

- **Infliximab** pour TB neuro-méningées cortico-résistantes ou cortico-dépendantes
- **5 mg/kg à S0, S2 et S6,** puis
  - surveillance armée
  - ou ‘maintenance’ (5 mg/kg toutes les 8 semaines) ?

Armange L et al. Eur Clin Microbiol Infect Dis 2023

Neuro-TB: messages

Gold standard 2025

- ✓ **Traitement prolongé (9-12 mois), monitoring PK, CTC systématiques**

Perspectives

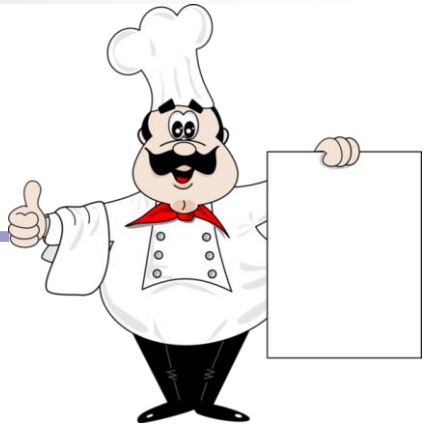
- ✓ **Traitements intensifiés (~~RMP fortes doses, FQ,~~ linézolide, aspirine ?)**

(INTENSE-TBM: Intensified tuberculosis treatment to reduce the high mortality of tuberculous meningitis in HIV- infected and uninfected patients)

- ✓ **Anti-TNF précoces pour TB neuro-méningées (+/- CTC) ?**

(TIMPANI: Tnf Inhibitors to reduce Mortality in HIV-1 infected PAtients with tuberculosis meNIngitis: a phase II, multicenter, randomized clinical trial)

Au menu

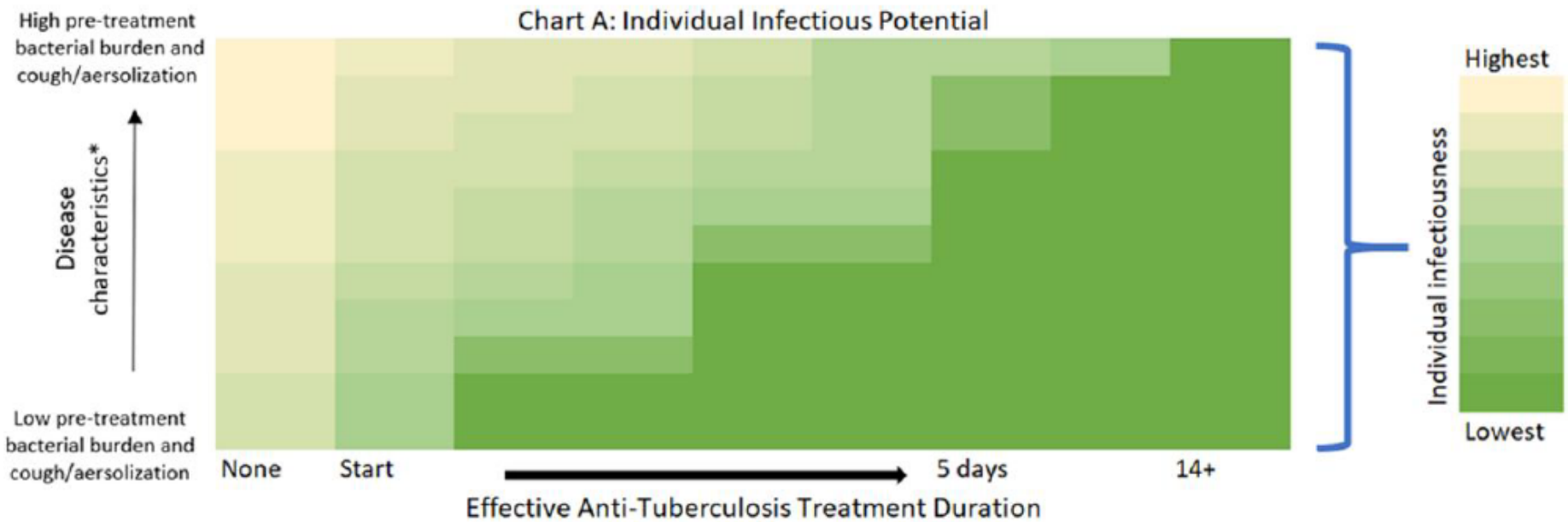


- Contexte
- Diagnostic
- Traitements
  - Multi-S / MDR / XDR
  - **isolement**
  - **surveillance**
- Conclusions

Clinical Infectious Diseases
GUIDELINES
IDSA Infectious Diseases Society of America
hivma hiv medicine association
OXFORD

National Tuberculosis Coalition of America (NTCA) Guidelines for Respiratory Isolation and Restrictions to Reduce Transmission of Pulmonary Tuberculosis in Community Settings

Maunank Shah,[1] Zoe Dansky,[1] Ruvandhi Nathavitharana,[2] Heidi Behm,[3] Shaka Brown,[4] Lana Dov,[5] Diana Fortune,[6] Nicole Linda Gadon,[4] Katelynne Gardner Toren,[7] Susannah Graves,[8] Connie A. Haley,[9] Olivia Kates,[1,10] Nadya Sabuwala,[11] Donna Wegener,[12] Kathryn Yoo,[13] and Joseph Burzynski[14]; on Behalf of the National TB Coalition of America



Shah M et al. Clin Infect Dis 2024

Clinical Infectious Diseases
GUIDELINES
IDSA Infectious Diseases Society of America
hivma hiv medicine association
OXFORD

National Tuberculosis Coalition of America (NTCA) Guidelines for Respiratory Isolation and Restrictions to Reduce Transmission of Pulmonary Tuberculosis in Community Settings

Maunank Shah,[1] Zoe Dansky,[1] Ruvandhi Nathavitharana,[2] Heidi Behm,[3] Shaka Brown,[4] Lana Dov,[5] Diana Fortune,[6] Nicole Linda Gadon,[4] Katelynne Gardner Toren,[7] Susannah Graves,[8] Connie A. Haley,[9] Olivia Kates,[1,10] Nadya Sabuwala,[11] Donna Wegener,[12] Kathryn Yoo,[13] and Joseph Burzynski[14]; on Behalf of the National TB Coalition of America

- *Recommendation 3.3*—PWTB on effective treatment for at least 5 days should be considered noninfectious or with a low likelihood of infectiousness, regardless of sputum bacteriologic status during treatment (ie, smear microscopy, NAAT, or culture status), with certain exceptions

Shah M et al. Clin Infect Dis 2024

Il est à noter que pratiquement toutes les transmissions à partir d'un cas ont déjà eu lieu avant l'instauration d'un traitement antibiotique approprié. Avec le traitement, la transmissibilité diminue rapidement et il n'y a pas de transmission interhumaine documentée de mycobactéries après l'instauration du traitement.

https://www.liguepulmonaire.ch/sites/default/files/documents/hb_tb_fr_241014.pdf

L'isolement (à l'hôpital ou à domicile) des patients sous traitement est arrêté si les conditions suivantes sont remplies:

- Les médicaments sont bien tolérés.
- L'observance du traitement et des conditions stables de logement sont assurées.
- La poursuite du traitement a été organisée et les arrangements nécessaires ont été pris.
- La toux a régressé en fréquence. Elle est devenue rare ou absente.
- Une réponse au traitement peut être observée cliniquement.
- Il n'y a pas de preuve ni de suspicion de résistance médicamenteuse (sauf traitée en conséquence).

https://www.liguepulmonaire.ch/sites/default/files/documents/hb_tb_fr_241014.pdf

Evolution des tests diagnostiques dans les TB pulmonaires sensibles qui guérissent

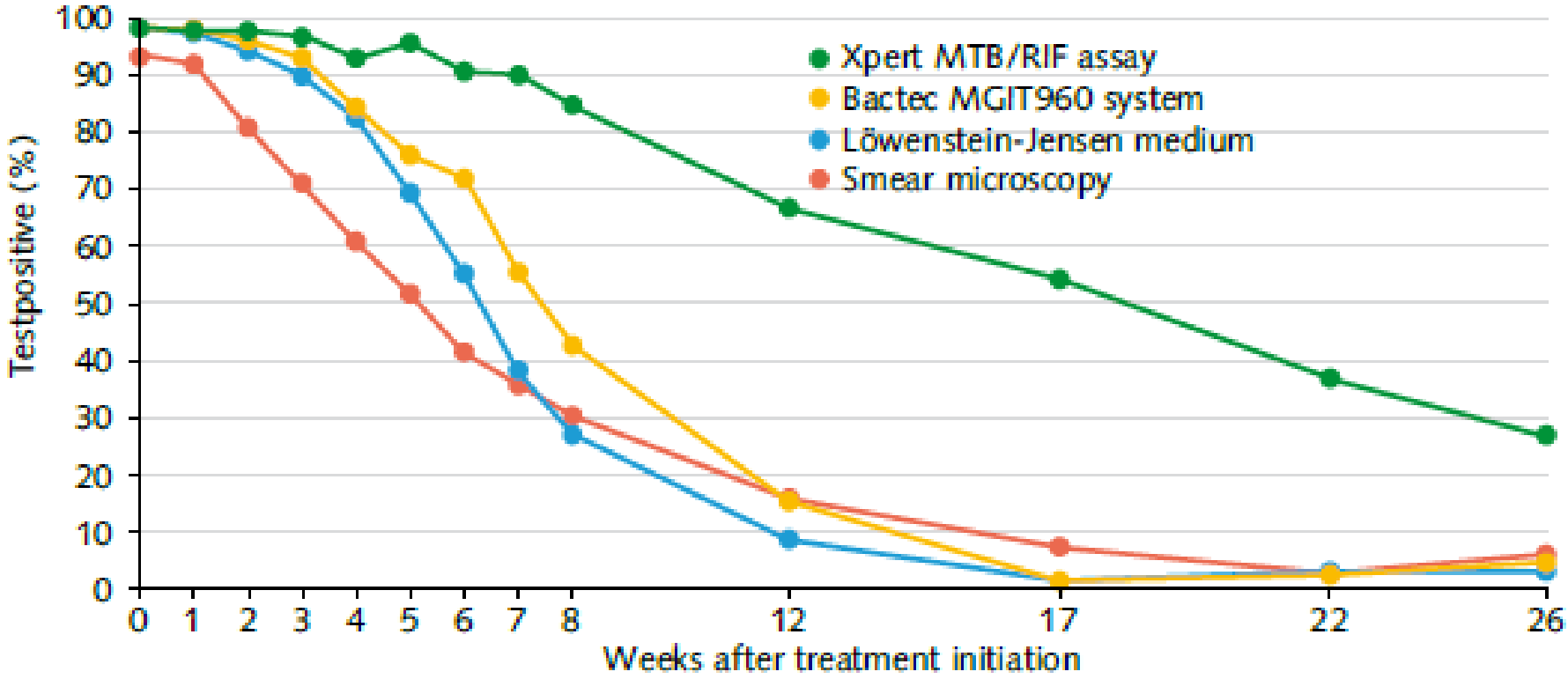


Figure 7-2. Résultats consécutifs de frottis d'expectoration, culture et test Xpert® MTB / RIF chez 221 patients traités avec succès pour la tuberculose pulmonaire (Lancet Respir Med 2013;1:462-70)

https://www.liguepulmonaire.ch/sites/default/files/documents/hb_tb_fr_241014.pdf

Commentaires

Malheureusement, nos recos ‘TB’ se sont téléscopées avec les recos SFHH sur la prevention de la transmission respiratoire des infections en general, avec

1. **Approche très théorique**
2. **Principe de précautions avec objectif ‘risque zero’**
3. **Peu de prise en compte du rapport bénéfices/risques**

=> Statu quo pour les recos isolement TB (14 j de traitement au moins)

http://www.sfhh.org

Où débuter le traitement d'une tuberculose pulmonaire ?

- **Il est recommandé** de débuter le traitement des tuberculoses respiratoires en hospitalisation, en chambre individuelle, en appliquant les mesures barrière détaillées dans les recommandations de la SF2H, et de les maintenir au minimum **14 jours** à partir du début du traitement, en raison de la contagiosité.

NEW

- En cas d'hospitalisation prolongée au-delà de 14 jours, l'isolement doit être maintenu **au moins 30 jours** après le début du traitement en présence **d'excavations et/ou d'une charge bacillaire initiale élevée et/ou de lésions pulmonaires étendues**.

Où débuter le traitement d'une tuberculose pulmonaire ?

NEW

- Le traitement d'une tuberculose sans atteinte respiratoire et sans risque de transmission, peut être débuté en ambulatoire, sous réserve de l'absence de vulnérabilités sociales, d'une bonne compréhension et adhésion au traitement.

Surveillance du traitement

Avant instauration du traitement	1. <u>Recherche facteurs de risque d'évènement indésirable</u> ▪ Recherche antécédent intolérance médicamenteuse ▪ Test vision des couleurs ▪ Facteurs de risque de neuropathie périphérique ▪ Dépistage facteurs de risque de mauvaise observance ▪ Sérologie VIH ▪ Test grossesse ▪ Transaminases ▪ Uricémie ▪ NFS + plaquettes ▪ Créatininémie ▪ Dépistage diabète ▪ Liste co-médications (régulières et épisodiques)
	2. <u>Information sur les modalités de prise des traitements et les évènements indésirables fréquents</u> ▪ Prise à jeun, au moins 2 h avant ou après aliments (rifampicine, isoniazide) ▪ Coloration des urines et autres liquides biologiques (rifampicine) ▪ Troubles digestifs (tous) ▪ Troubles de la vision des couleurs et/ou du champ visuel (éthambutol)
	3. <u>Etablir un circuit de prise en soins en cas d'évènement indésirable potentiellement grave</u> ▪ Courrier médecin traitant informant du diagnostic et de l'initiation du traitement ▪ Remise d'un contact téléphonique dans le service hospitalier en charge du suivi

Surveillance du traitement

Hépatotoxicité	Avis spécialisé recommandé - Si transaminases > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ou > 3 LSN avec signes cliniques (nausées, vomissements, douleurs abdominales), stop isoniazide et pyrazinamide - vérifier l'absence de co-médication hépatotoxique (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroidiens…), ou toxiques autres (alcool) - contrôler les posologies reçues (erreurs possibles liées à l'utilisation de formes combinées et aux variations entre le poids réel et le poids de forme) - s'assurer de l'absence de co-infection VHB ou VHC (récupérer sérologies initiales) - vérifier l'absence d'insuffisance hépato-cellulaire (INR) En l'absence de signe de gravité - poursuite rifampicine et éthambutol sous surveillance étroite clinique, et transaminases toutes les 48 h - reprise de l'isoniazide si régression de la cytolyse (transaminases < 2 LSN), à posologie réduite (< 5 mg/kg/j) initialement - la reprise du pyrazinamide est à haut risque compte-tenu du mécanisme immuno-allergique de l'hépatotoxicité : contre-indiquée si transaminases initiales >10 LSN, ou signes cliniques évocateurs d'un mécanisme immuno-allergique

Surveillance du traitement

Neuropathie périphérique	Avis spécialisé recommandé - Le diagnostic est clinique (ne pas attendre les anomalies de l'électromyogramme) - la recherche de co-facteurs est indispensable (autres neurotoxiques – dont l'alcool), dénutrition, diabète - selon la gravité, on proposera la poursuite de l'isoniazide sous couvert de fortes doses de vitamine B6 (100 mg/j), et d'une surveillance étroite, ou l'interruption définitive de l'isoniazide. Dans ce dernier cas, le traitement sera celui des tuberculoses mono-résistantes à l'isoniazide.
Troubles neuro-psychiatriques	Avis spécialisé indispensable - prendre en compte les multiples co-facteurs (syndrome stress post-traumatique, intoxications diverses, syndrome de sevrage lié aux interactions de la rifampicine avec un traitement substitutif, conséquences psycho-sociales du diagnostic de tuberculose) - au moindre doute, l'isoniazide sera interrompu, et le traitement sera celui des tuberculoses mono-résistantes à l'isoniazide.
Arthralgies / arthrites	Avis spécialisé recommandé - traitement antalgique - Uricémie en cas d'élément suggérant une arthrite micro-cristalline - Facteurs anti-nucléaires et Ac anti-histones si élément en faveur d'un lupus induit - Ponction articulaire si arthrite, avec recherche de micro-cristaux
Troubles visuels	Avis spécialisé indispensable

Messages à ramener à la maison

- **Diagnostic simplifié**
  - 2 prélèvements seulement, le même jour
  - le déclin des tubages gastriques
  - PCR puis LBA si suspicion non confirmée

- **Traitement raccourci**
  - 4 mois si TB enfant non extensive (2RHZE puis 2RH)
  - 4 mois pour cas sélectionnés adultes (2RfpHZM, 2 RfpM)
  - 6 mois pour TB MDR (BPaLM) et pré-XDR (BPaL)

- **TB neuro-méningée**
  - Anti-TNF ‘faciles’ (d’emblée ?)
  - PK ‘aux petits oignons’

- **Isolement: ‘statu quo’**

Groupe recos TB France

- Florence Ader
- Claire Andréjak
- Youssef Bennis
- Xavier Blanc
- Anne Bourgarit
- Samia Boussouar
- Nathalie De Castro
- Christophe Delacourt
- Pierre Fillâtre
- Philippe Fraisse
- Marine Gosset
- Lorenzo Guglielmetti
- Mathilde Jachym
- Olivia Keita-Perse
- Mallorie Kerjouan
- Solen Kernéis
- Thomas Maître
- Frédéric Méchaï
- Julie Mazenq
- Blandine Prevost
- Pierre Tattevin
- Macha Tétart
- Nicolas Véziris
- Oumar Kane (représentant patients)