

Tuberculose : du neuf pour cette vieille maladie ?



- 1 Allez sur wooclap.com
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
QPIKJD

 Activer les réponses par SMS

DUACAI 2024
Macha TETART

Sommaire

- **Epidémiologie & Outils diagnostiques**

- **Traitement des formes sensibles**

- Recommandations
- Tips pratiques
- Traitement + court possible ?

- **Forme multirésistante**

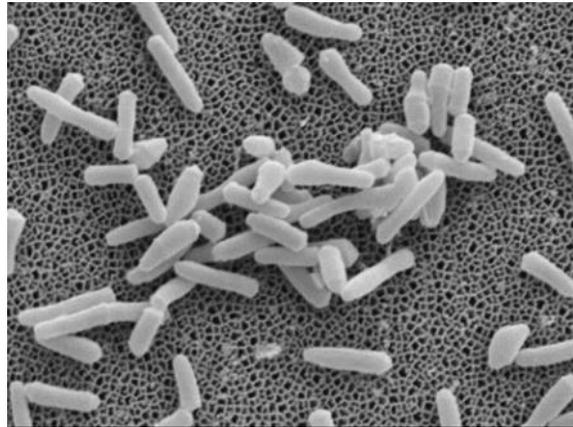
- Définition
- TB Praxtel et autres essais révolutionnaires !

- **Chez VIH**

- Recommandations EACS 2023
- Gestion des interactions

Complexe *Mycobacterium tuberculosis*

- bacille aérobie strict, immobile, de 2 à 5 μm
- paroi riche en acides mycoliques



M. tuberculosis

M. bovis

M. africanum

M. microti

M. mungi

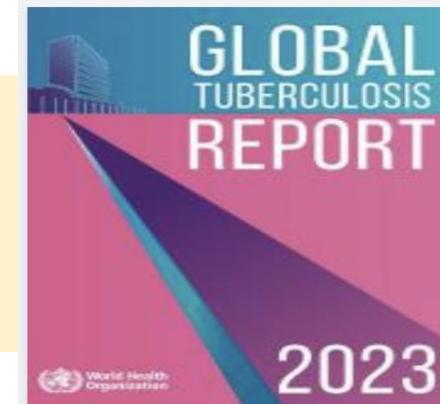
M. caprae

M. orygis

M. canettii

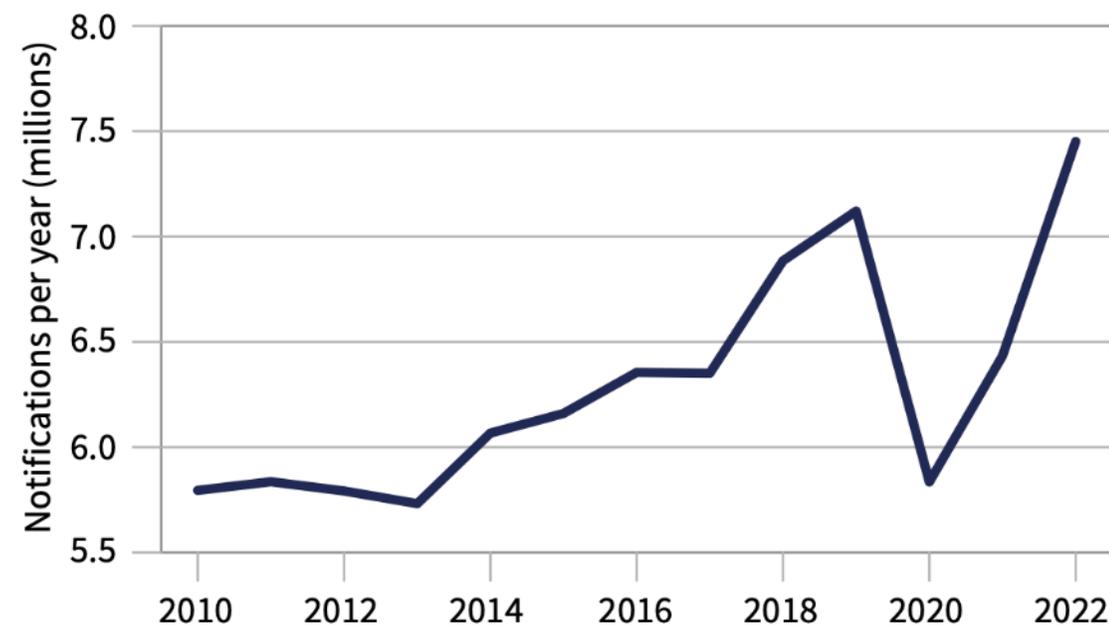
M. pinnipedii

Tuberculose maladie dans le monde

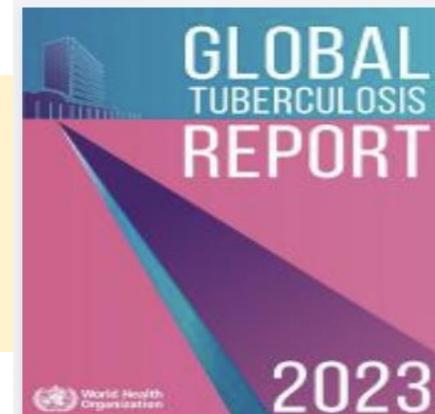


- Nouveaux cas estimés
≈ 10 millions chaque année
- Taux d'incidence 133/100 000 hab en 2022
- Réduction entre 2015 et 2022 = 8,7 %,
vs objectif de 50 % de la stratégie de l'OMS
- 1,3 millions de décès dans monde en 2022,
dont 300 000 chez co-infectées par le VIH.

Global trend in case notifications of people newly diagnosed with TB, 2010–2022

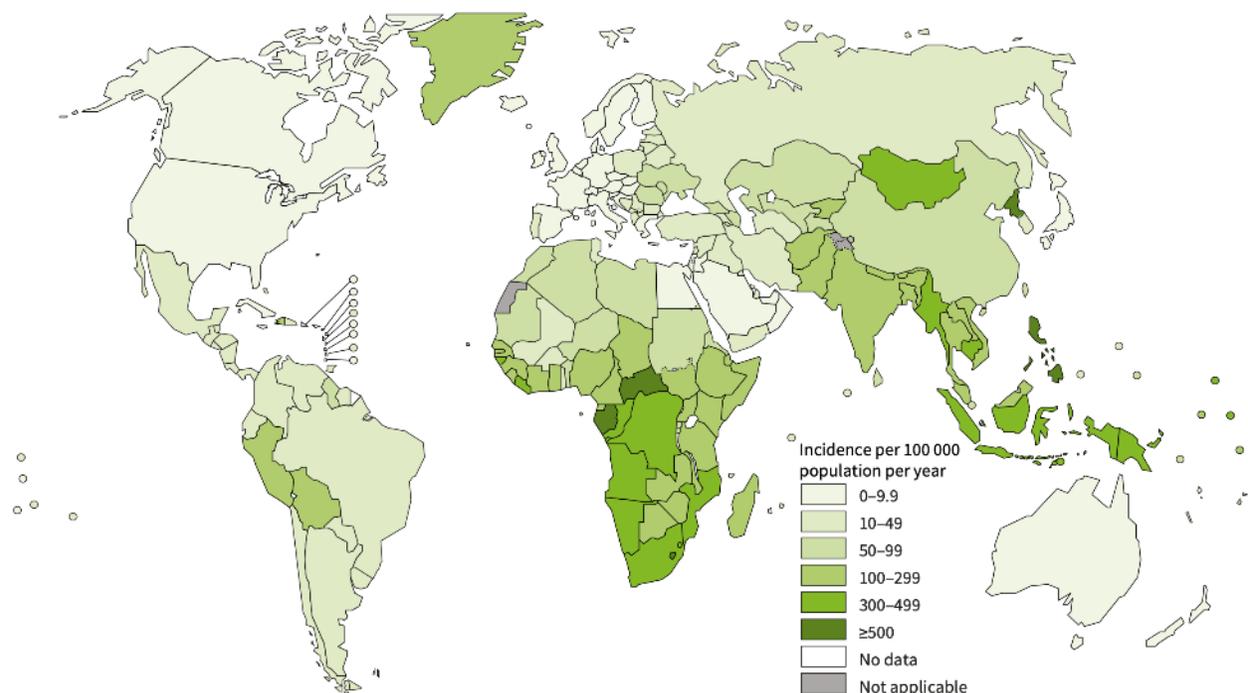


Tuberculose maladie dans le monde



- 8 pays concentrent 75% des cas !
Inde 27% !
- 3% des cas résidaient dans l'un des 53 pays de la région Europe de l'OMS
- Dans l'UE : 55 000 cas déclarés
incidence moyenne 11 cas/10⁵ habitants/an

Estimated TB incidence rates, 2022



Global trends in the estimated number of deaths caused by TB (left) and the TB mortality rate (right),^a 2010-2022

Tuberculose maladie en France

- **7.7** pour 100 000 à l'échelle nationale mais,
15.8 pour 100 000 en Ile de France,
202 pour 100 000 parmi SDF
- 2% de multi-résistance
- Risque de 5 à 15% de développer une TM : 62% dans les 2 ans, 83% dans les 5 ans

Attention l'OFII ne fait plus de dépistage systématique des primo-arrivants (décret du 2/11/2016) !

Tuberculose maladie en France

- 71% nés hors de France

Figure 1

Nombre total de cas et taux de déclaration de tuberculose, France, 2000-2023^a



^a Données provisoires pour 2023.

Tuberculose maladie en France

Nombre et pourcentage de cas de tuberculose et de décès selon l'âge et la gravité, France, 2018-2022

	Cas <15 ans		Cas MDR		Cas graves		Cas graves <15 ans		Décès chez les cas de TB ^a	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
2018	243	4,8%	82	1,6%	241	4,7%	8	0,2%	157	6,6%
2019	226	4,4%	75	1,4%	279	5,4%	10	0,2%	146	6,6%
2020	196	4,2%	67	1,4%	306	6,7%	9	0,2%	147	7,6%
2021	175	4,0%	43	1,0%	230	5,3%	11	0,3%	147	8,3%
2022	185	4,4%	58	1,3%	234	5,7%	8	0,2%	106	7,2%

Risques spécifiques aux enfants

	Risque de maladie pulmonaire ou lymphatique	Risque de méningite ou disséminée
< 12 mois	35%	15%
12-24 mois	15%	3%
5 à 10 ans	2%	<0,5%

Q1 Wooclap



1 Allez sur
wooclap.com

2 Entrez le code
d'événement
dans le bandeau
supérieur

Code d'événement
QPJKJD

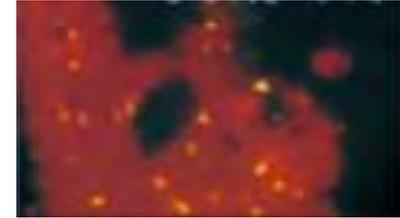
 Activer les réponses par SMS

A propos des outils diagnostiques usant la PCR:

- A. Une PCR du complexe *Mycobacterium tuberculosis* est obligatoire devant des BAAR à l'examen direct d'un prélèvement respiratoire
- B. Une PCR du complexe *Mycobacterium tuberculosis* est obligatoire devant des BAAR à l'examen direct d'un prélèvement extra respiratoire
- C. Un test génotypique prédisant une résistance à la rifampicine est obligatoire devant des BAAR à l'examen direct d'un prélèvement respiratoire
- D. Un test génotypique prédisant une résistance à la rifampicine est obligatoire devant des BAAR à l'examen direct d'un prélèvement extra respiratoire
- E. Un test génotypique prédisant une résistance à la rifampicine négatif permet d'arrêter précocément l'Ethambutol

OUTILS DIAGNOSTIQUES

- Examen direct

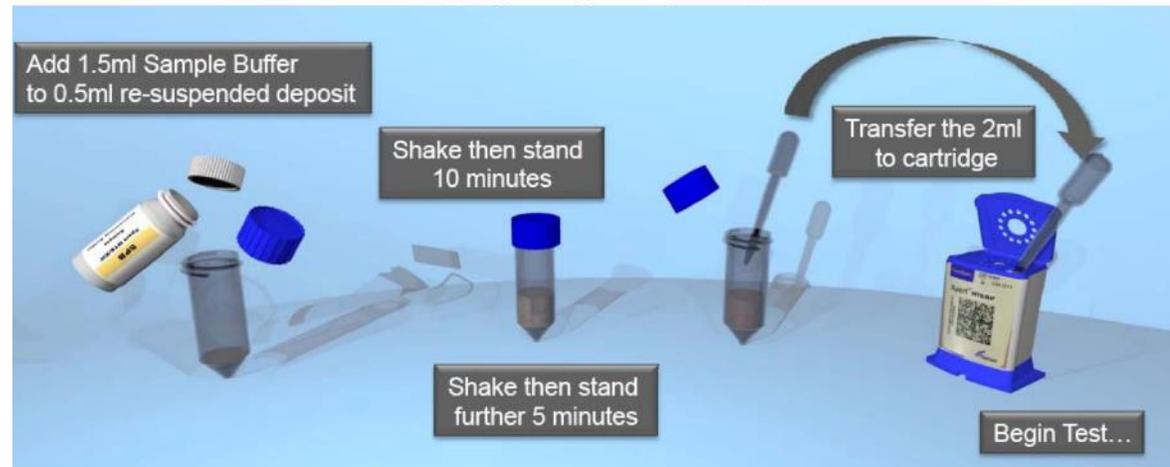


- Culture

- milieu liquide (10 jours si ED+, 28 jours si ED-)
- milieu solide = référence (21journs si ED+, 42 jours si ED-)

OUTILS DIAGNOSTIQUES : PCR

- PCR BK : le débat de la VPP !



~ **20 minutes**
(après décontamination)

La PCR permet-elle d'alléger le traitement ?

- Pour le moment dans les recommandations NON
- Mais L'étude FAST-TB propose d'arrêter l'Ethambutol dans les pays de faible prévalence de résistance

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



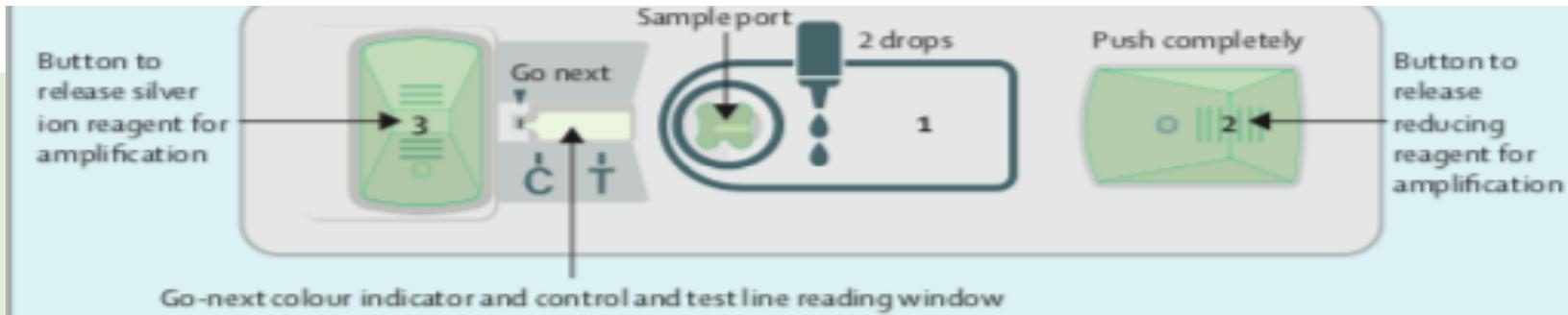
OXFORD

Treatment With a Three-Drug Regimen for Pulmonary Tuberculosis Based on Rapid Molecular Detection of Isoniazid Resistance: A Noninferiority Randomized Trial (FAST-TB)

N. De Castro,^{1,2} F. Mechaï,² D. Bachelet,³ A. Canestri,⁴ V. Joly,³ M. Vandenhende,^{5,6} D. Boutoille,^{7,8} M. Kerjouan,⁹ N. Veziris,^{10,11} J. M. Molina,^{1,12} N. Grall,³ P. Tattevin,^{9,13} C. Laouénan,³ and Y. Yazdanpanah,^{3,12,14} for the FAST TB Study Group^a

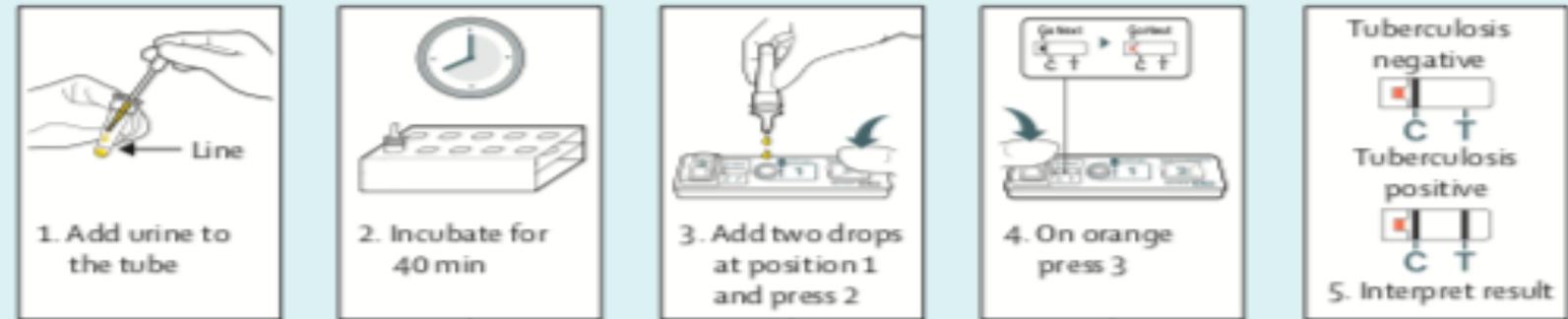
¹AP-HP Hôpital Saint-Louis, Paris, France, ²AP-HP Hôpital Avicenne, Bobigny, France, ³AP-HP Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France, ⁴AP-HP Hôpital Tenon, Paris, France, ⁵Hôpital Saint-André - CHU de Bordeaux, Bordeaux, France, ⁶Université Bordeaux, Bordeaux, France, ⁷CHU Nantes, Nantes, France, ⁸Centre d'Investigation Clinique, Unité d'Investigation Clinique 1413 INSERM, Nantes, France, ⁹CHU de Rennes, Rennes, France, ¹⁰Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (Cimi-Paris), Sorbonne Université, UMR 1135, Paris, France, ¹¹AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Centre National de Référence des Mycobactéries, Paris, France, ¹²Université de Paris, Paris, France, ¹³Université de Rennes, Rennes, France, and ¹⁴Inserm, IAME UMR 1137 INSERM, Paris, France

Fujilam : en pratique

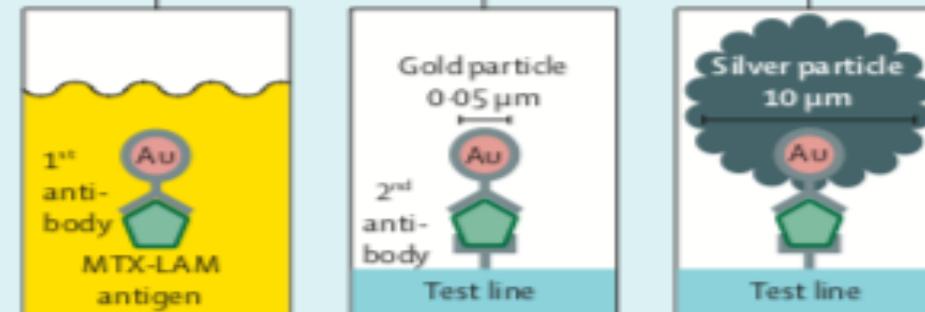


Tuberculosis test procedure

60 min from sample collection to result



Tuberculosis test principle



Au-conjugated primary antibody captures MTX-LAM in patient urine

Formation of the sandwich immune-complex through binding to the immobilised secondary antibody

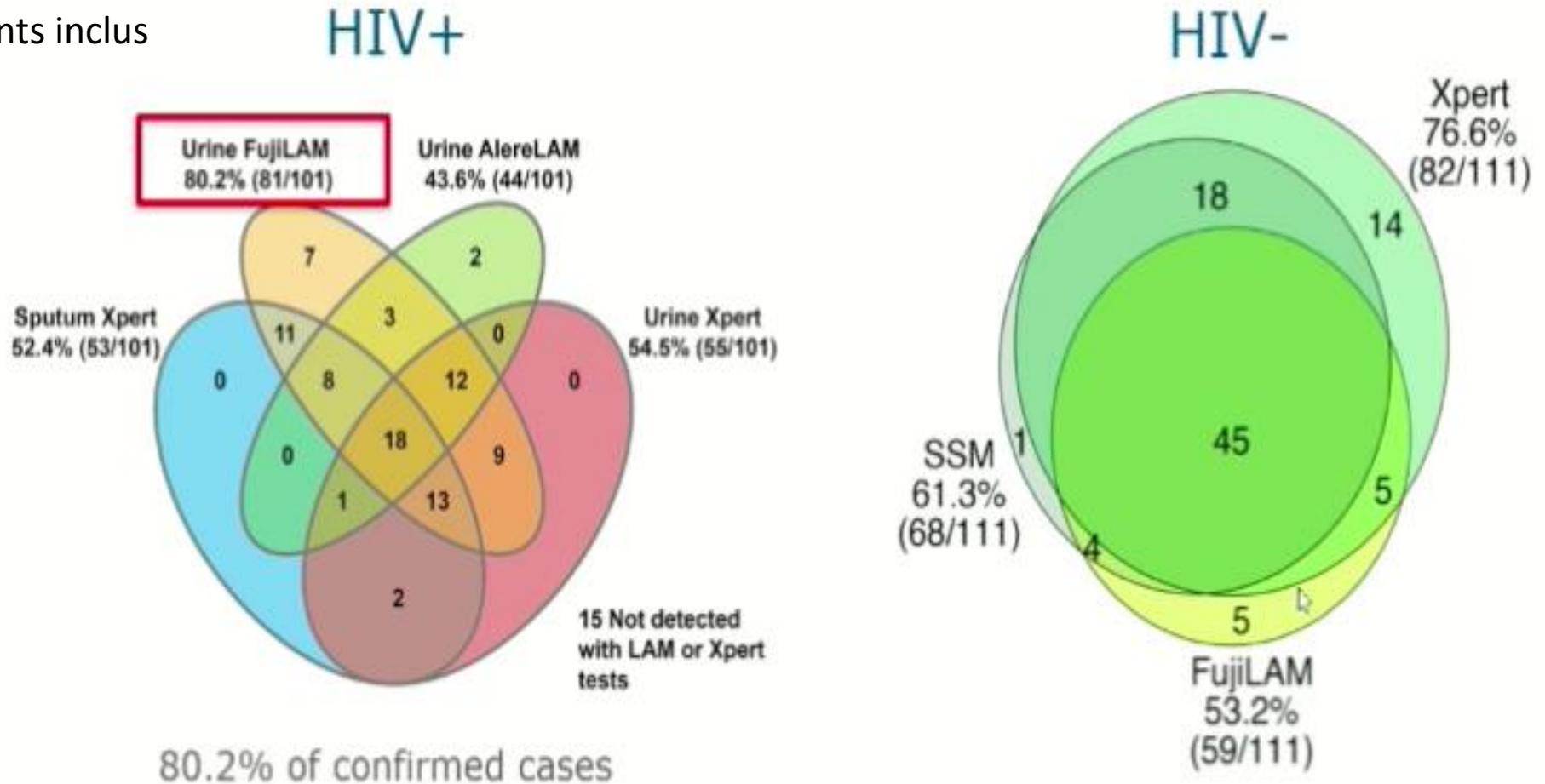
Silver formation around the Au particle amplifies band intensity

Novel lipoarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study

[Lancet Infect Dis. 2019 Aug; 19\(8\): 852-861.](#)

Fujilam : rendement selon statut VIH

983 patients inclus



"SILVAMP TB LAM" Rapid Urine Tuberculosis Test Predicts Mortality in Patients Hospitalized With Human Immunodeficiency Virus in South Africa
[Clin Infect Dis. 2020 Oct 15; 71\(8\): 1973–1976.](#)

AlereLAM : méta-analyse chez VIH+

- 844 études, 10 202 participants
- Sputum Xpert (MTB/RIF or Ultra, Cepheid, USA) & urine Alere Determine TB LAM (AlereLAM, Abbott, USA)
- PVVIH > 15ans
- 98% ont fourni des urines, vs 82% des crachats voire même 54% si asymptomatiques inclus
- Rendement = 41% pour AlereLAM, 61% pour Xpert, and 32% pour microbiologie standard.
- Grande heterogeneité : meilleur rendement si symptomatiques, CD4 bas
- AlereLAM and Xpert quasi similaires parmi les patients asymptomatiques
- Promeut les stratégies diagnostiques combinées

Diagnostic yield of urine lipoarabinomannan and sputum tuberculosis tests in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis of individual participant data

Tobias Broger, Lisa Koeppel, Helena Huerga, Poppy Miller, Ankur Gupta-Wright, François-Xavier Blanc, Aliasgar Esmail, Byron W P Reeve, Marco Florida, Andrew D Kerkhoff, Fausto Ciccacci, Margaret P Kasaro, Swe Swe Thit, Mathieu Bastard, Gabriella Ferlazzo, Christina Yoon, Daniël J Van Hoving, Bianca Sossen, Juan Ignacio García, Matthew J Cummings, Rachel M Wake, Josh Hanson, Adithya Cattamanchi, Graeme Meintjes, Gary Maartens, Robin Wood, Grant Theron, Keertan Dheda, Ioana Diana Olaru, Claudia M Denkinge* on behalf of the TB Yield Study Consortium†*

Meta-Analysis > [Lancet Glob Health](#). 2023 Jun;11(6):e903-e916.

doi: 10.1016/S2214-109X(23)00135-3.

Sommaire : ACTUALITES THERAPEUTIQUES

- **Recommandations thérapeutiques
Vers un traitement plus court ? (NEWS 2022)**
- **Le modèle de la tuberculose multi résistante**
- **Des espoirs aussi pour la tuberculose multi S ?**
- **Spécificités chez PVVIH**



Recommandations

Synthèse des recommandations existantes

Française SPLF (2003)

HAS (2007)

Anglais Nice (2017)

Européenne (2017)

Américaine IDSA (2016)

OMS (2023)

The logo for HAS (Haute Autorité de Santé) features the letters 'HAS' in a blue, sans-serif font. A red swoosh underline is positioned beneath the 'A' and 'S'.The NHS logo consists of the letters 'NHS' in a white, bold, sans-serif font, enclosed within a blue rectangular border.

*National Institute for
Health and Clinical Excellence*

ERS/ECDC Statement: European Union standards for tuberculosis care, 2017 update

Giovanni Battista Migliori, Giovanni Sotgiu, Senia Rosales-Klintz, Rosella Centis, Lia D'Ambrosio, Ibrahim Abubakar, Graham Bothamley, Jose Antonio Caminero, Daniela Maria Cirillo, Masoud Dara, Gerard de Vries, Stefano Aliberti, Anh Tuan Dinh-Xuan, Raquel Duarte, Fabio Midulla, Ivan Solovic, Dragan R. Subotic, Massimo Amicosante, Ana Maria Correia, Andra Cirule, Gina Gualano, Heinke Kunst, Fabrizio Palmieri, Vija Riekstina, Simon Tiberi, Remi Verduin, Marieke J. van der Werf
European Respiratory Journal 2018 51: 1702678; DOI: 10.1183/13993003.02678-2017

The IDSA logo features the letters 'IDSA' in a large, blue, serif font. Below it, the text 'Infectious Diseases Society of America' is written in a smaller, blue, sans-serif font.

**World Health
Organization**

Traitement

- **Quadrithérapie INH(H)+RMP(R)+EMB(E)+PZA(Z) 2 mois puis bithérapie HR pendant 4 mois**
- **Rationnel de la polychimiothérapie :**
 - Bacilles extra-cellulaires = Contagiosité & symptomatologie*
→ Rifampicine & Isoniazide
 - Bacilles intracellulaires quiescents = Dans les macrophages*
→ Rifampicine & Pyrazinamide
 - Bacilles extracellulaires au sein du caséum = risque de rechute*
→ Rifampicine
- **Formulation combinée :**
Rifater® + Ethambutol puis Rifinah 300/150mg®

Review > Int J Tuberc Lung Dis. 1999 Oct;3(10 Suppl 2):S231-79.

Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications

W Fox¹, G A Ellard, D A Mitchison



Recommendation strength

✔ Conditional recommendation for the intervention

Certainty of evidence

⊕⊕○○ Low

Les petits détails pratiques à ne pas omettre !

- **Déclaration obligatoire**
- **ALD 29**
- **Vitamine B6**
- **Aide à l'observance thérapeutique**
- **Biologie de contrôle**

The screenshot shows the e.do website interface. At the top left is the logo 'e.do' with the text 'maladies à déclaration obligatoire' below it. To the right of the logo are three bullet points: 'Un outil de télé-déclaration des données de surveillance à l'ANSP', 'Une interface dynamique entre les professionnels de santé, les ARS et l'ANSP', and 'Un espace d'échange pour les différents partenaires de la surveillance'. Below this are two main sections. The left section is titled 'Vous êtes inscrit' and features a green person icon with a key. It contains the text 'Votre carte CPS doit être connectée à votre ordinateur afin de vous authentifier' and a green button labeled 'J'accède à mon compte'. The right section is titled 'Vous n'êtes pas encore inscrit' and features a red person icon with a keyhole. It contains the text 'Votre carte CPS doit être connectée à votre ordinateur afin de vous inscrire' and a red button labeled 'Je m'inscris'.

Quelle conduite à tenir en cas d'oubli ?

Phase intensive	Arrêt de durée < 14 jours	Continuer le traitement pour compléter le nombre total de doses
	Arrêt de durée > ou = 14 jours	Recommencer le traitement au début
Phase de continuation	Ayant reçu > ou = 80% des doses et examen direct des crachats négatif à l'initiation	Pas de traitement complémentaire nécessaire
	Ayant reçu > ou = 80% des doses et examen direct des crachats positif à l'initiation	Poursuivre le traitement jusqu'à l'avoir complété
	Ayant reçu <80% des doses mais arrêt < 3 mois	Poursuivre le traitement jusqu'à l'avoir complété sauf si l'interruption consécutive est > 2 mois ou calendrier minimal non respecté * (auquel cas recommencer au début)
	Ayant reçu <80% des doses et arrêt de 3 mois ou plus	Recommencer le traitement au début de la phase intensive



Traitement de 4 mois possible *... avec P

Patients aged 12 years or older with pulmonary DS-TB may receive a 4-month regimen of isoniazid, rifapentine, moxifloxacin and pyrazinamide (2HPMZ/2HPM).

(Conditional recommendation, moderate certainty of evidence) – **new recommendation**



Rifapentine access in Europe: growing concerns over key tuberculosis treatment component

EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL
CORRESPONDENCE
L. GUGLIEMMETTI ET AL.



Régime de 4 mois avec Rifapentine : Study 31

- Phase III, 13 pays, 2516 participants
- Tuberculose multi sensible, > 12 ans, > 40 kg

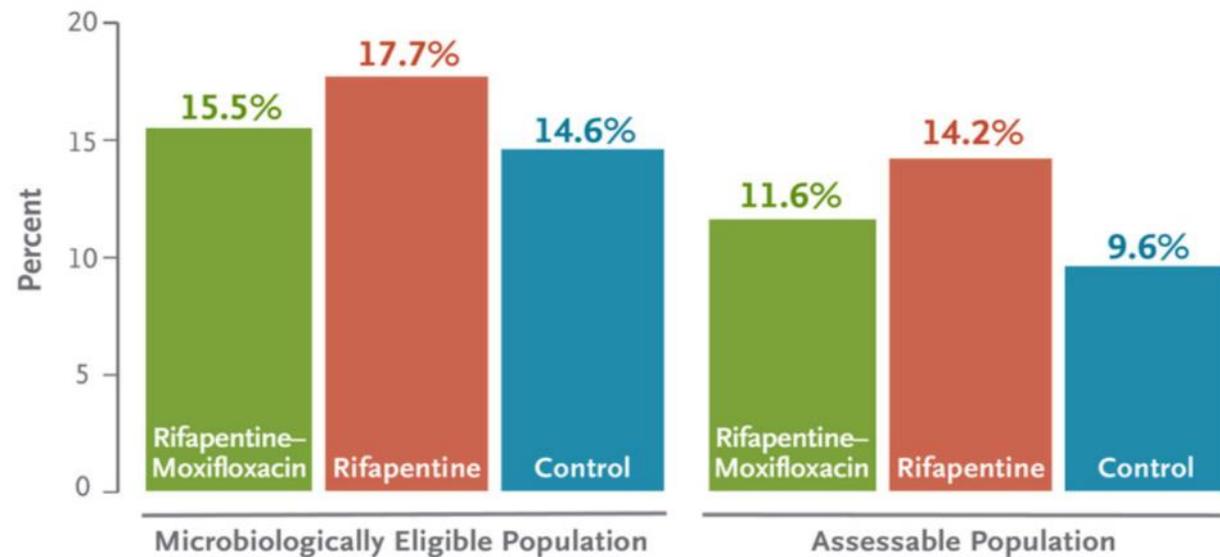
Bras vert : 4 mois Rifapentine + Moxifloxacin

Non inférieur !

Bras saumon : 4 mois Rifapentine

Bras bleu : régime standard

Absence of tuberculosis disease-free survival at 12 months after randomization



Microbiologically Eligible Population

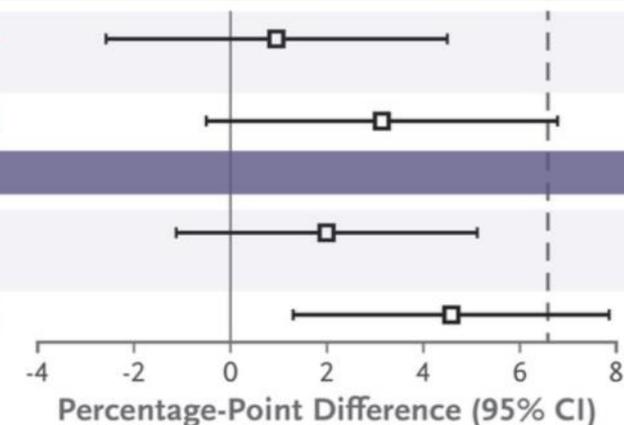
Rifapentine – Moxifloxacin 15.5% Control 14.6%

Rifapentine 17.7% Control 14.6%

Assessable Population

Rifapentine – Moxifloxacin 11.6% Control 9.6%

Rifapentine 14.2% Control 9.6%

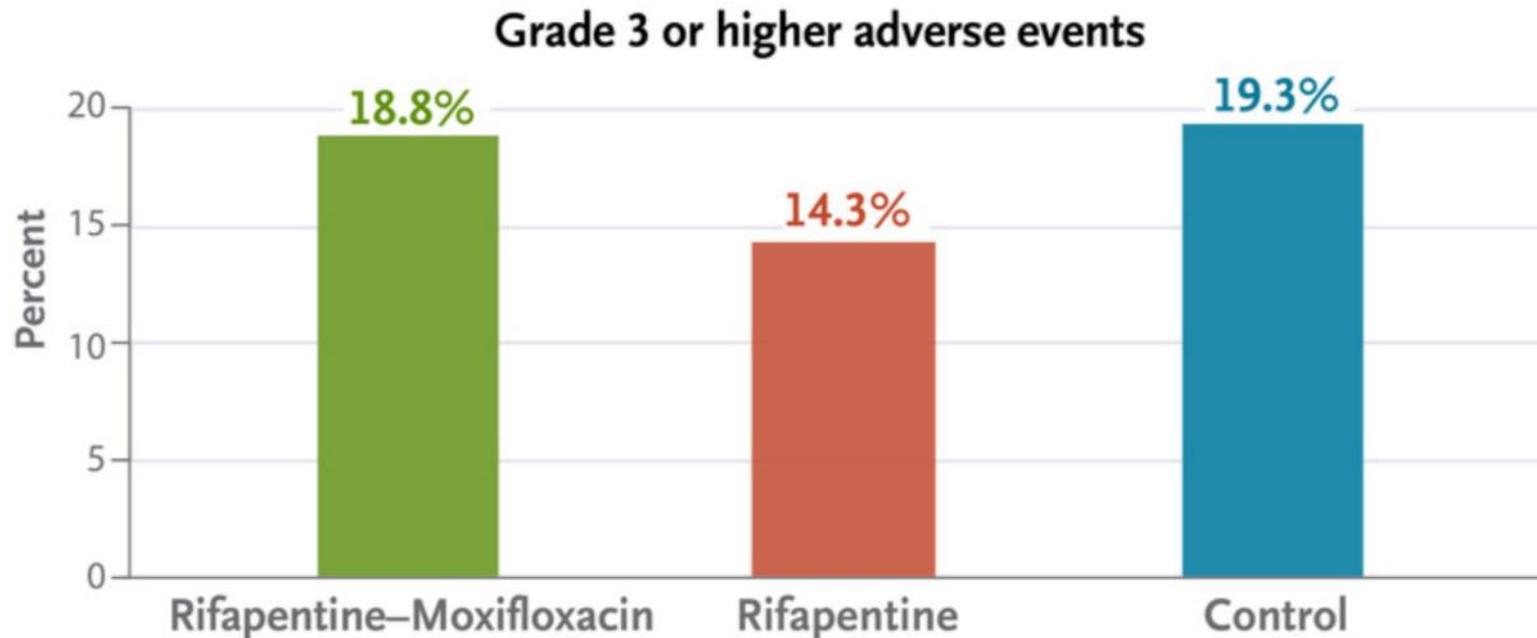


ORIGINAL ARTICLE

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

Susan E. Dorman, M.D., Payam Nahid, M.D., M.P.H., Ekaterina V. Kurbatova, M.D., Ph.D., M.P.H., Patrick P.J. Phillips, Ph.D., Kia Bryant, M.P.H., Kelly E. Dooley, M.D., Ph.D., Melissa Engle, C.R.T., C.C.R.C., Stefan V. Goldberg, M.D., Ha T.T. Phan, Dr.P.H., M.D., James Hakim, M.D., John L. Johnson, M.D., Madeleine Lourens, M.B., Ch.B., Ph.D., et al., for the AIDS Clinical Trials Group and the Tuberculosis Trials Consortium

Régime de 4 mois avec Rifapentine : Study 31



ORIGINAL ARTICLE

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Susan E. Dorman, M.D., Payam Nahid, M.D., M.P.H., Ekaterina V. Kurbatova, M.D., Ph.D., M.P.H., Patrick P.J. Phillips, Ph.D., Kia Bryant, M.P.H., Kelly E. Dooley, M.D., Ph.D., Melissa Engle, C.R.T., C.C.R.C., Stefan V. Goldberg, M.D., Ha T.T. Phan, Dr.P.H., M.D., James Hakim, M.D., John L. Johnson, M.D., Madeleine Lourens, M.B., Ch.B., Ph.D., [et al.](#), for the AIDS Clinical Trials Group and the Tuberculosis Trials Consortium

WOOCLAP : Q2



1 Allez sur
wooclap.com

2 Entrez le code
d'événement
dans le bandeau
supérieur

Code d'événement
QPIKJD

Activer les réponses par SMS

- Dans le cadre d'une enquête autour d'un cas, nous effectuons une radiographie thoracique et un quantiferon chez le petit Niham 6 ans fils de Mr H. 40 ans présentant une tuberculose bacillifère.
- Voici sa radiographie thoracique : comment l'interprétez-vous ?

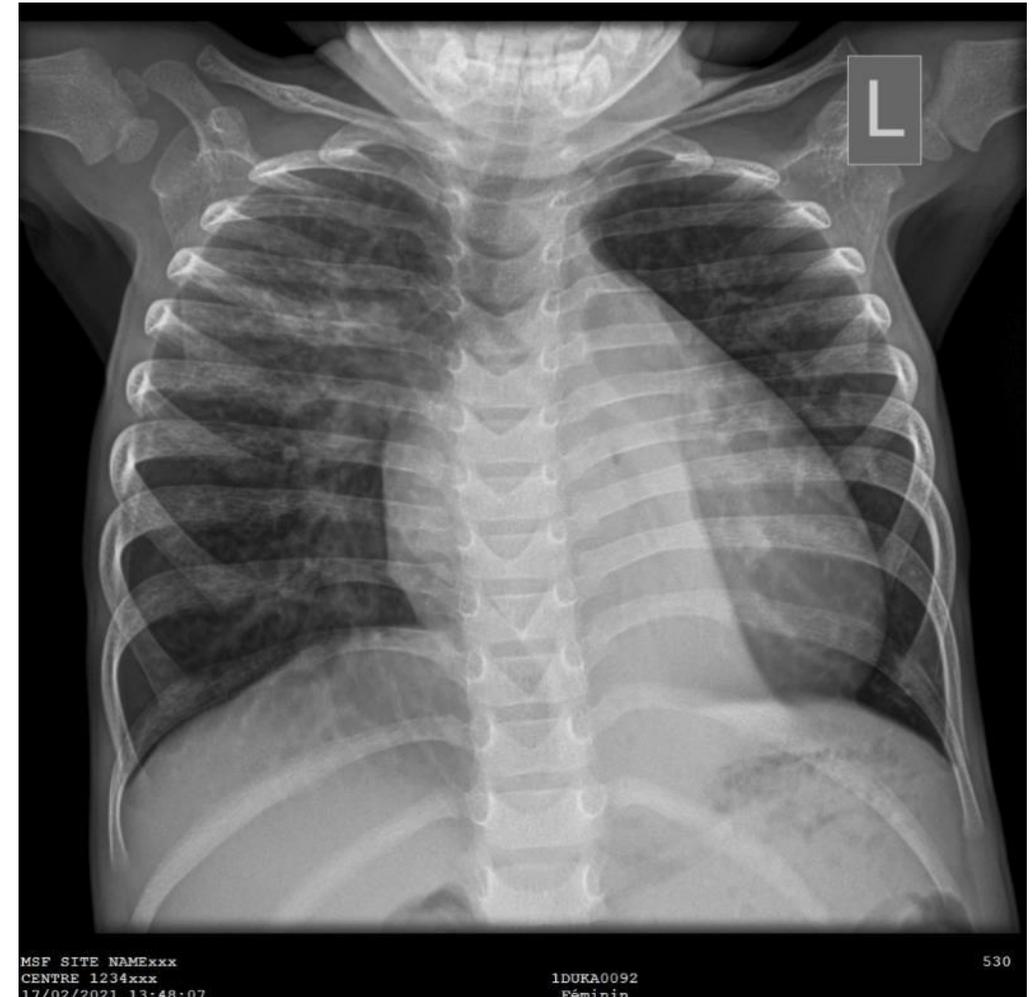
A. Il existe une opacité systématisée lobaire supérieur gauche

B. Il existe une atélectasie lobaire inférieure gauche

C. Un diagnostic différentiel de tuberculose est plus probable

D. Le diagnostic de tuberculose maladie est le plus probable

E. Il existe un épanchement pleural



WOOCLAP : Q2

- Dans le cadre d'une enquête autour d'un cas, nous effectuons une radiographie thoracique et un quantiféron chez le petit Niham 6 ans fils de Mr H. 40 ans présentant une tuberculose bacillifère.
- Voici sa radiographie thoracique : comment l'interprétez-vous ?

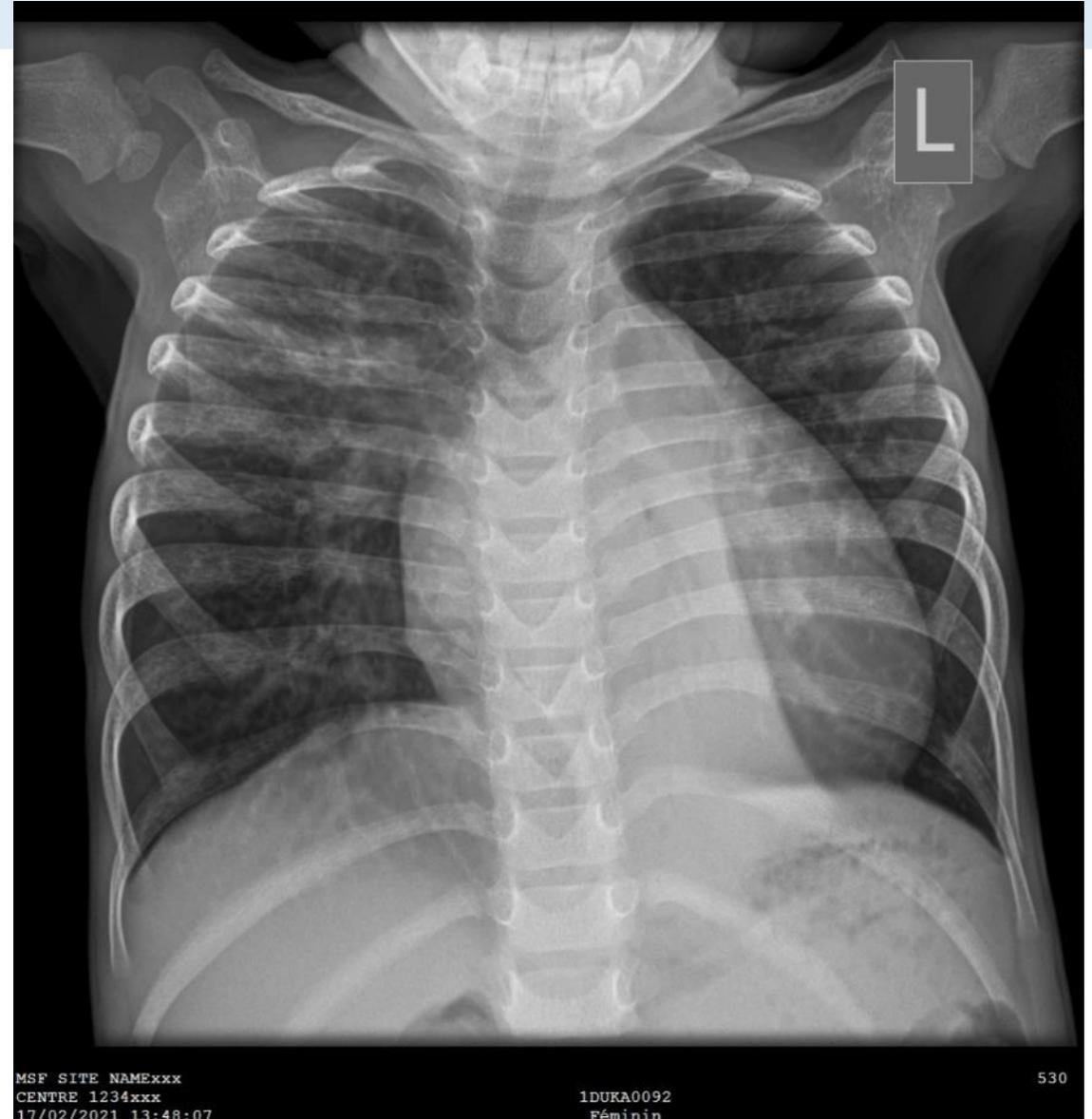
A. Il existe une opacité systématisée lobaire supérieur gauche

B. Il existe une atélectasie lobaire inférieure gauche

C. Un diagnostic différentiel de tuberculose est plus probable

D. Le diagnostic de tuberculose maladie est le plus probable

E. Il existe un épanchement pleural



Question bonus : quel schéma thérapeutique proposez-vous ?



Âge plus petit, durée plus petite !



In children and adolescents between 3 months and 16 years of age with non-severe TB (without suspicion or evidence of MDR/RR-TB), a 4-month treatment regimen (2HRZ(E)/2HR) should be used (strong recommendation, moderate certainty of evidence) – new recommendation.



< de 16 ans
tuberculose sensible
de forme non sévère



2 HRZ(E)/ 2HR
non inférieur
même taux d'E2

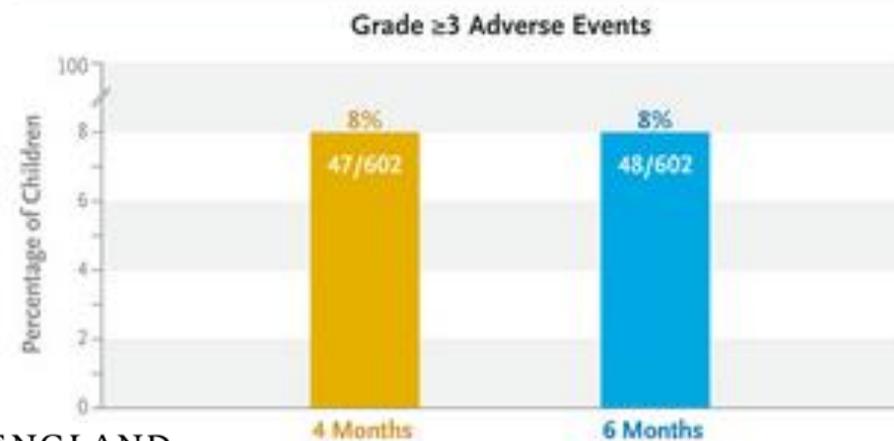
ORIGINAL ARTICLE

Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children

Anna Turkova, M.R.C.P.C.H., Genevieve H. Wills, M.Sc., Eric Wobudeya, M.Med., Chishala Chabala, M.Med., Megan Palmer, M.B., Ch.B., M.Med., Aarti Kinikar, M.D., Syed Hissar, M.D., M.P.H., Louise Choo, Ph.D., Philippa Musoke, Ph.D., Veronica Mulenga, M.Med., M.Sc., Vidya Mave, M.D., M.P.H.&T.M., Bency Joseph, M.B., B.S., M.P.H., et al., for the SHINE Trial Team*

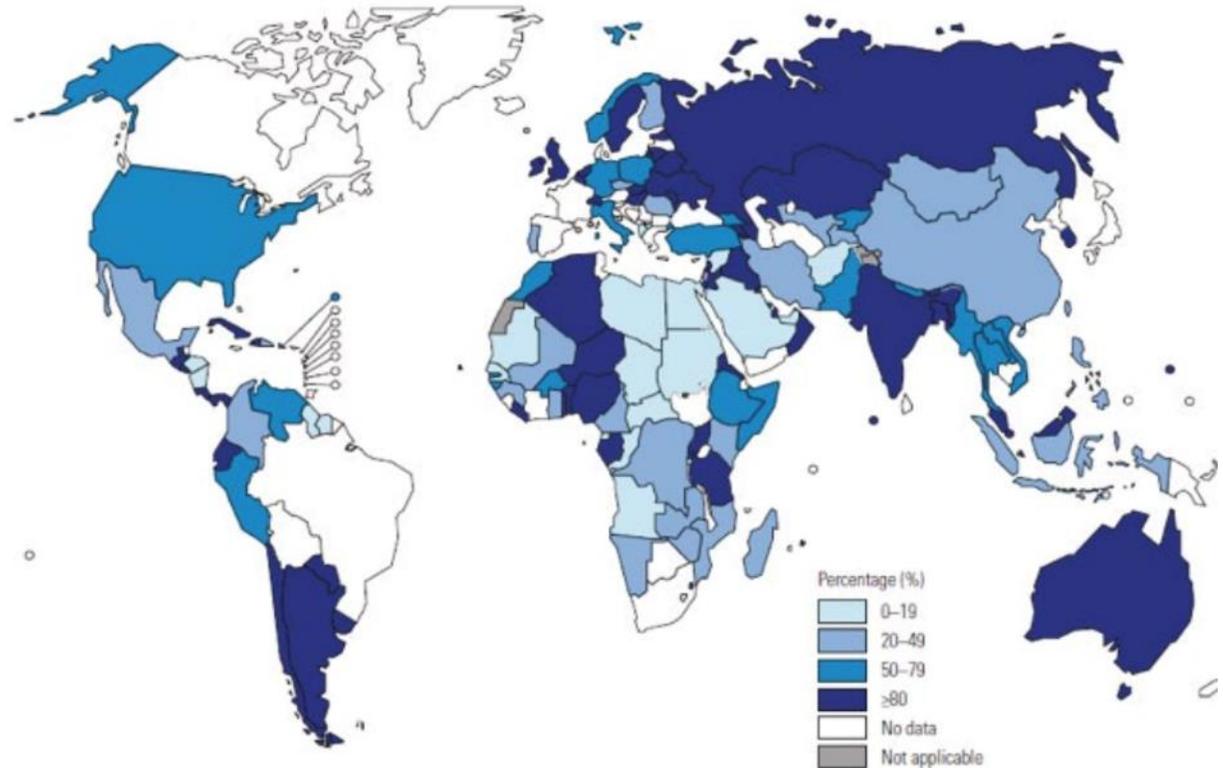


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



Définitions

- **MDR** : R Rifampicine ET Isoniazide
- **Pré-XDR** : MDR + R au moins 1 fluoroquinolone (Levo ou Moxiflo)
- **XDR** : Pré-XDR + 1 molécule des antibiotiques du groupe A (Bédaquiline ou Linezolide)



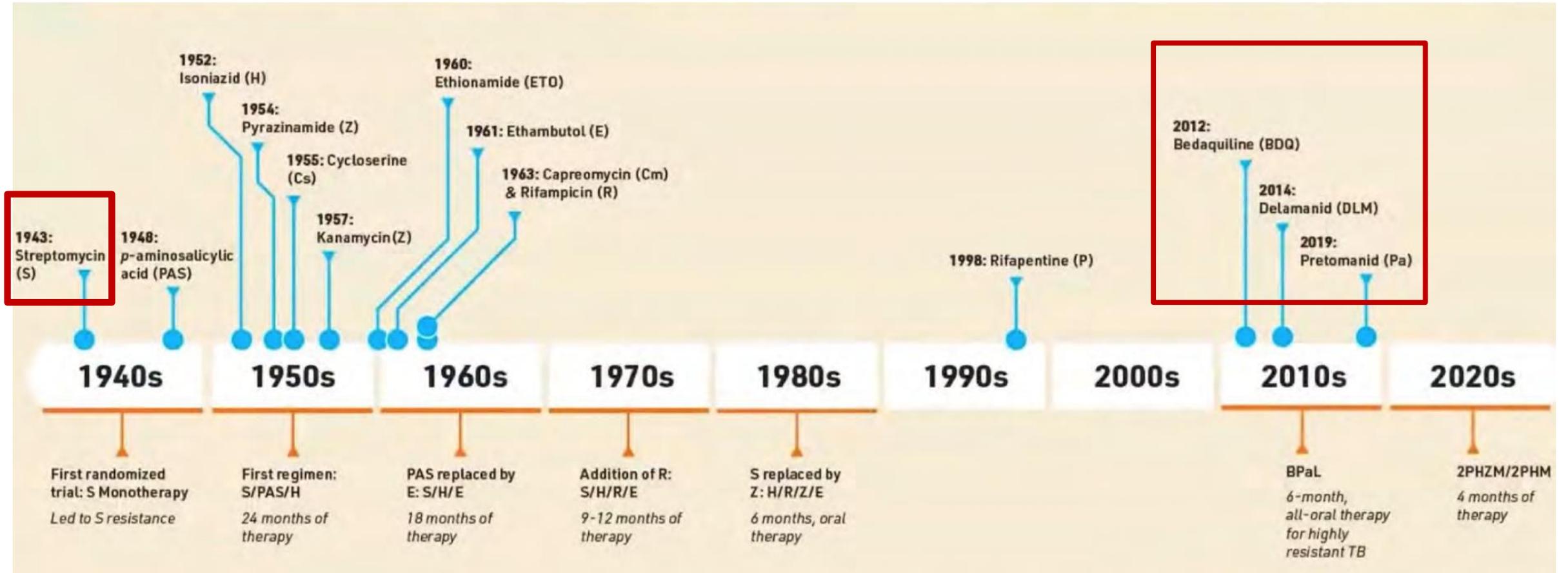
Meeting report
of the WHO expert consultation
on the definition of extensively
drug-resistant tuberculosis,

27-29 October 2020



World Health
Organization

Frise TB Alliance



Recommandations en cas de résistance(s)

Résistance H : RIF+PZA+ETM+FLQ 6 mois

Résistance R = régime MDR

**MDR mais FQ S : BPaLM 6 mois sous conditions
(bedaquiline, pretomanid, linezolid, moxifloxacin)**

Drug	Dose
Bedaquiline (100 mg tablet)	400 mg once daily for 2 weeks, then 200 mg 3 times per week afterwards OR 200 mg daily for 8 weeks, then 100 mg daily
Pretomanid (200 mg tablet)	200 mg once daily
Linezolid (600 mg tablet)	600 mg once daily
Moxifloxacin (400 mg tablet)	400 mg once daily

Recommandations en cas de MDR complexes

- Si contre-indications au BPaLM (<14 ans, femmes enceintes ou allaitantes) non exposés au traitement 2ème intention > 1 mois

4–6 Bdq_(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

Initial phase: 4–6 Bdq_(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto

Continuation phase: 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

- **Alternatives** : TTT complexe IV 18 M...

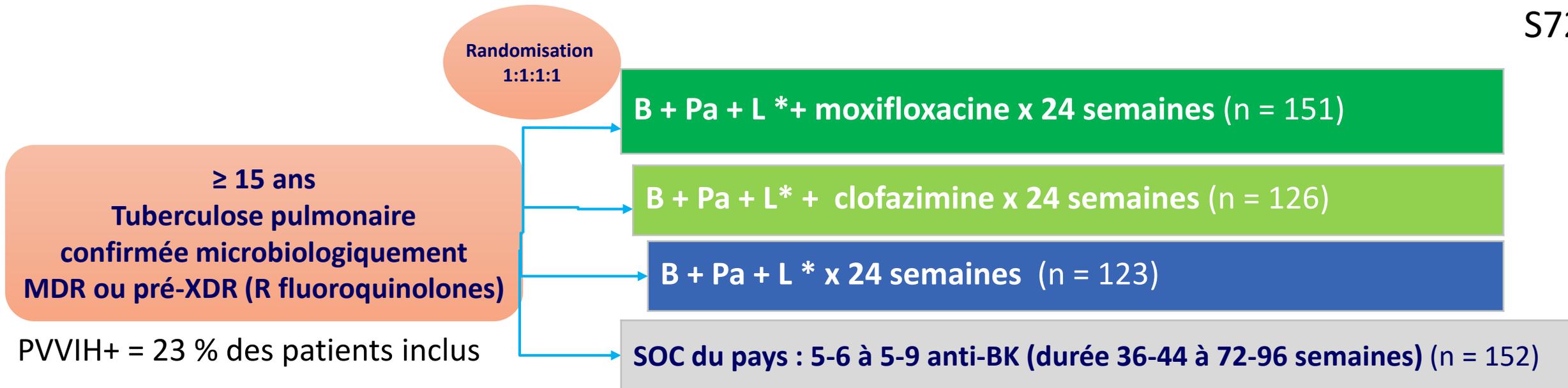
	Molécules
Groupe A	- Levofloxacin ou Moxifloxacin - Bedaquiline - Linezolid
Groupe B	- Clofazimine - Cycloserine
Groupe C	- Ethambutol - Delamanide - Pyrazinamide - Amikacine - Imipenem/Cilastine ou Meropénème - Ethionamide ou Prothionamide - Para-aminosalicylic acid



BLIGNY <3	Mode d'action	Posologie / Délivrance	Effets secondaires / Surveillance	Dosage
Bedaquiline = Sirturo	Inhibe ATP synthase mycobactérienne	400 mg/j pendant 15 jours puis 200 mg x3/sem , avec le repas	QT ! CPK, lipase, interactions CYP450	À Bichat
Pretomanide = Dovprela	Paroi (nitroimidazolés)	200mg avec repas	Digestif	
Linezolid = Zyvoxid	Oxalinodones inhibe su 50S du ribosome	600mg/J	Neuropathie, Myélotoxicité, Vision des couleurs	Pic : 12 à 20mg/L, Creux : <2mg/L
Delamanide	Nitroimidazolés	100mg x 2/J	Hep, alu, K, Mg, Ca, QT ! Interact CYP450	non
Ethionamide = Traceter	Synthese de l acide mycolique des parois	+ Supplément B6 et PP 250 mg puis augmentation par 250mg tous les 7J	Hépatique, TSH Psy	
Clofazimine = Lamprene	bactériostatique	100mg/J	Pigmentation peau, hép, neuro, QT	Pic : 0,5 à 2 mg/L Creux : 0,1 à 0,5mg/L
Cycloserine	Oxalinidones également	250mg pendant 7 jours puis 500mg/J + Supplémentat B6 et PP	Suivi neuro-psy	Pic : 20 à 35mg/L, Creux : <5mg/L (si bien toléré jusque 12)

- Essai randomisé, en ouvert, 3 pays (Biélorussie, Ouzbékistan, Afrique du Sud)

S72



* linézolide 600 mg/j x 16 semaines puis 300 mg/j x 8 semaines

- Critère de jugement principal
 - % avec évolution défavorable à S72 post-randomisation (échec traitement, décès, arrêt du traitement, rechute, perdu de vue)
 - Borne de non-infériorité = 12 %

Essai TB-PRACTECAL

ORIGINAL ARTICLE

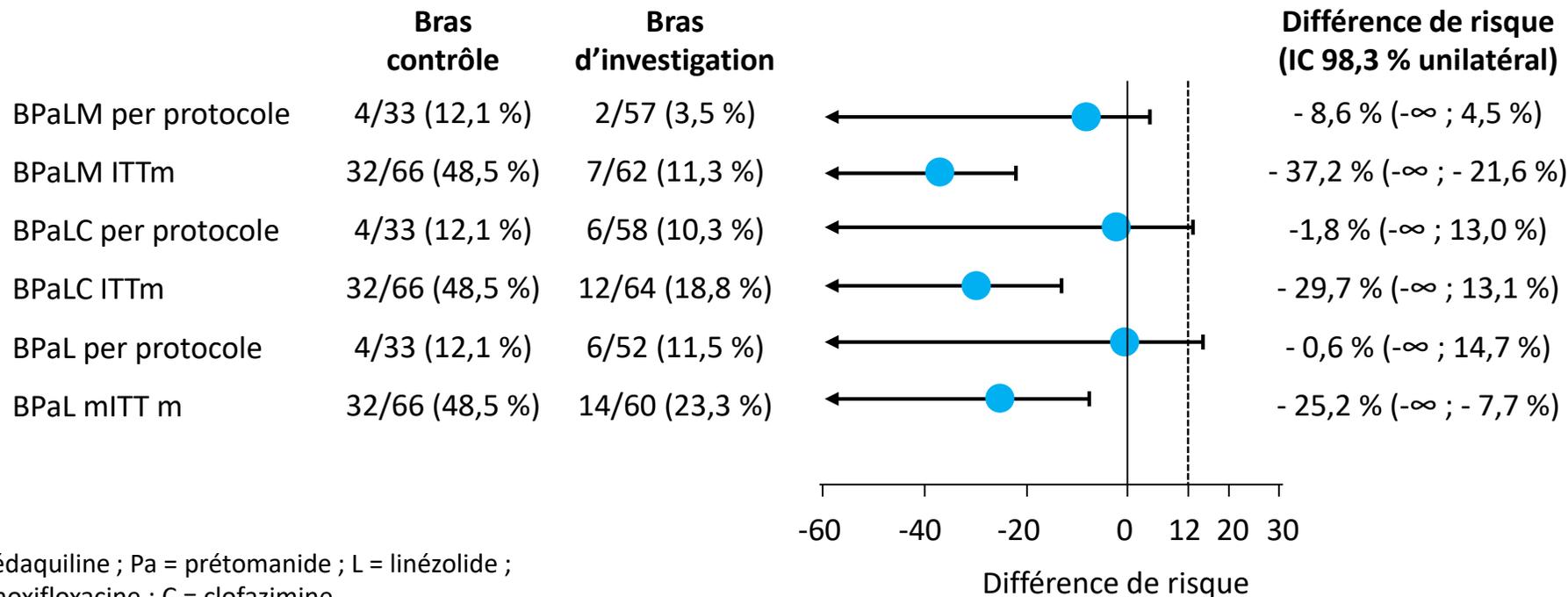
A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis

Bern-Thomas Nyang'wa, M.B., B.S., Catherine Berry, B.Med., Emil Kazounis, M.Med.Sci., Ilaria Motta, Ph.D., Nargiza Parpieva, Sc.D., Zinaida Tigay, M.D., Varvara Solodovnikova, M.D., Irina Liverko, Sc.D., Ronelle Moodliar, M.B., B.S., Matthew Dodd, M.Sc., Nosipho Ngubane, M.B., B.Ch., Mohammed Rassool, M.B., B.Ch., et al., for the TB-PRACTECAL Study Collaborators*

December 22, 2022

N Engl J Med 2022; 387:2331-2343

DOI: 10.1056/NEJMoa2117166



B = bédaquiline ; Pa = prétomanide ; L = linézolide ;
M = moxifloxacine ; C = clofazimine

Essai TB-PRACTECAL

ORIGINAL ARTICLE

A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis

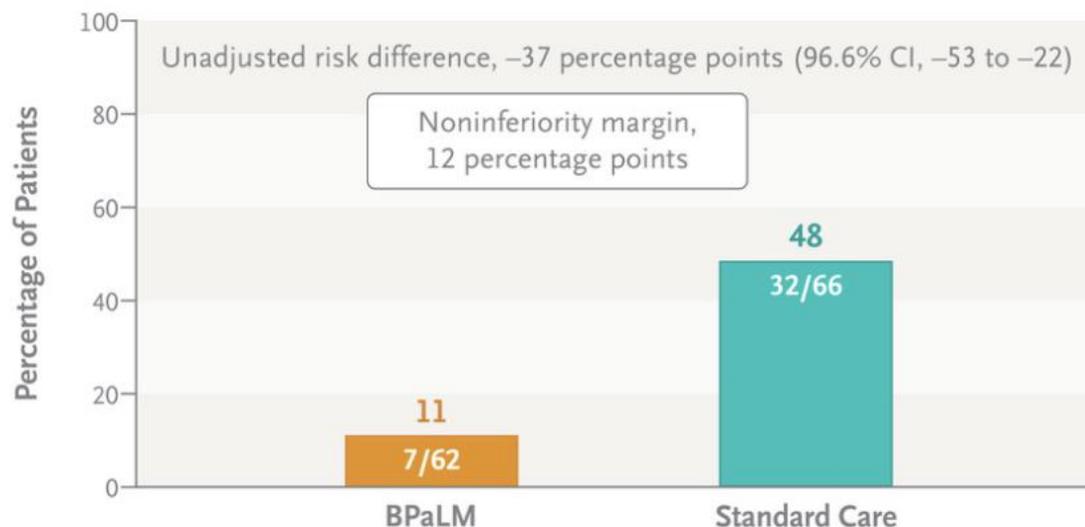
Bern-Thomas Nyang'wa, M.B., B.S., Catherine Berry, B.Med., Emil Kazounis, M.Med.Sci., Ilaria Motta, Ph.D., Nargiza Parpieva, Sc.D., Zinaida Tigay, M.D., Varvara Solodovnikova, M.D., Irina Liverko, Sc.D., Ronelle Moodliar, M.B., B.S., Matthew Dodd, M.Sc., Nosipho Ngubane, M.B., B.Ch., Mohammed Rassool, M.B., B.Ch., et al., for the TB-PRACTECAL Study Collaborators*

December 22, 2022

N Engl J Med 2022; 387:2331-2343

DOI: 10.1056/NEJMoa2117166

Unfavorable Outcome in Modified Intention-to-Treat Analysis



EIG ou EI ≥ grade 3

	%
SOC	58,9 %
BPaLM	19,4 %
BPaLC	31,9 %
BPaL	21,7 %

• Conclusions

- Tous les bras avec BPaL pendant 24 semaines sont très efficaces et bien tolérés
- BPaLM est le traitement le plus efficace et le mieux toléré

Shortening Success : Nix-TB



PARTICIPANT STATS

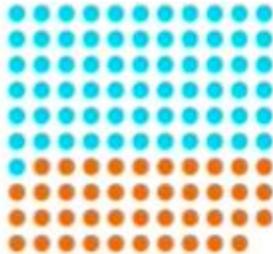
109 participants with confirmed TB

71 with XDR TB*

65%

38 with MDR TB**

34%



Favorable outcomes

with XDR-TB



with TI/NR* MDR-TB



*Treatment-intolerant / Non-responsive

90% of all participants had favorable outcomes



Clinical resolution
6 months after therapy

Favorable outcomes

participants that were HIV+



participants that were HIV-



The results were consistent regardless of HIV status.

Linezolid associated with peripheral neuropathy (81%) and myelosuppression (48%)

ORIGINAL ARTICLE

Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

Francesca Conradie, M.B., B.Ch., Andreas H. Diacon, M.D., Nosipho Ngubane, M.B., B.Ch., Pauline Howell, M.B., B.Ch., Daniel Everitt, M.D., Angela M. Crook, Ph.D., Carl M. Mendel, M.D., Erica Egizi, M.P.H., Joanna Moreira, B.Sc., Juliano Timm, Ph.D., Timothy D. McHugh, Ph.D., Genevieve H. Wills, M.Sc., [et al.](#), for the Nix-TB Trial Team*

March 5, 2020

N Engl J Med 2020; 382:893-902

DOI: 10.1056/NEJMoa1901814

Chinese Translation 中文翻译



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ZeNix : Linezolid Optimization Trial

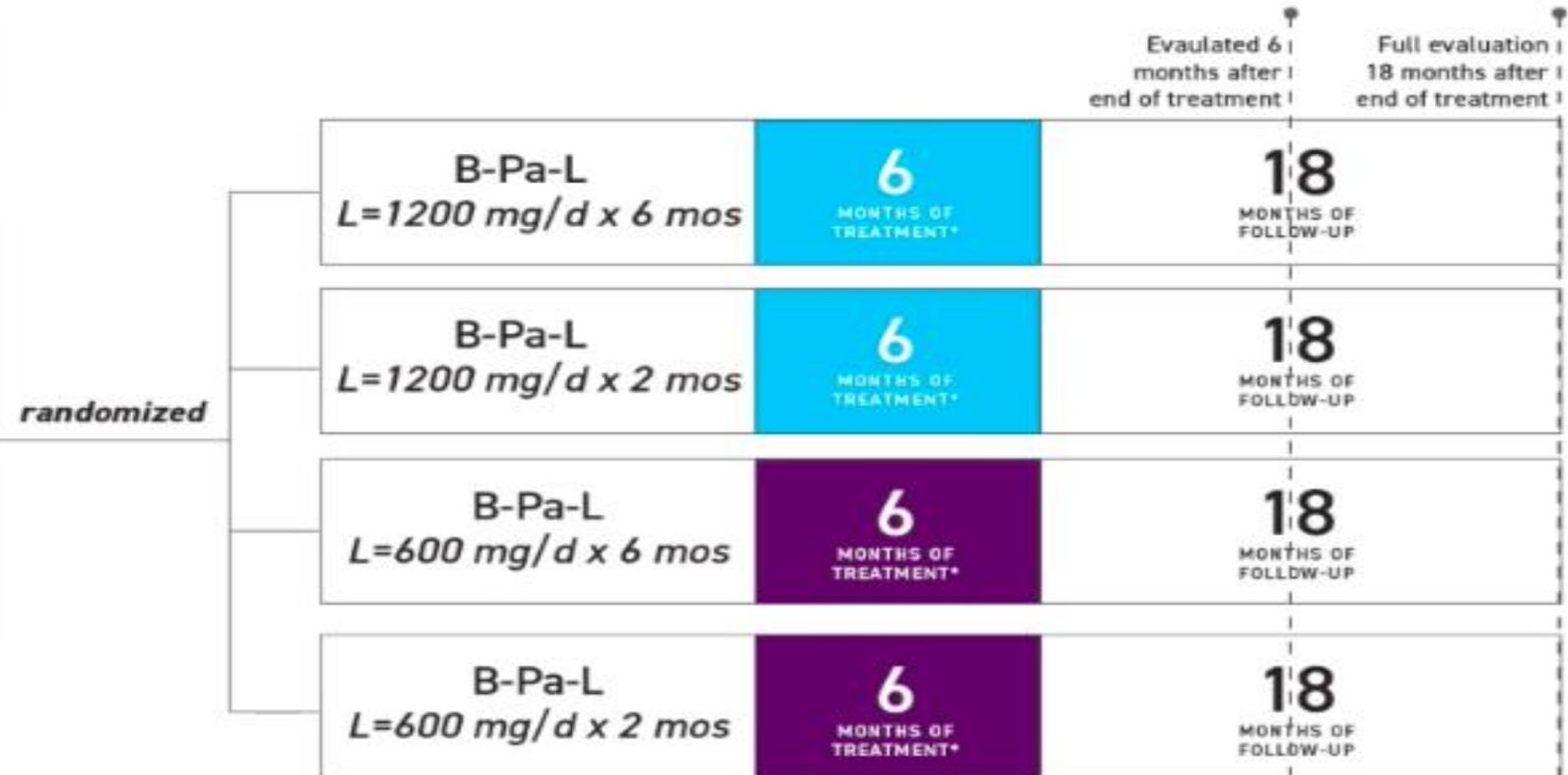
ZeNix : phase III

Bedaquiline + Pretonamid +
**Linezolide mais dose et durée
variables en aveugle**

Afrique du Sud, Russie, Géorgie,
Moldavie

BK XDR ou échec/intolérance MDR

Critère de jugement :
échec bactériologique, rechute,
ou échec clinique



*Additional 3 months if sputum culture positive between week 16 and week 26 treatment visits

Pa pretomanid dose = 200 mg daily

B bedaquiline dose = 200 mg x 8 weeks, then 100 mg x 18 weeks

† Pre-2021 WHO Definitions of XDR-TB and Pre-XDR-TB

ZeNix : Linezolid Optimization Trial

MDR-TB = 26%, Pré-XR = 47%, XR = 41%

ZeNix N=181	Efficacité	Neuropathie	Myélo- suppression	Modification, interruption
1200L6M (n=45)	93%	38%	29%	51%
1200L2M (n=46)	89%	24%	15%	28%
600L6M (n=45)	91%	24%	13%	13%
600L2M (n=45)	84%	13%	16%	13%

ORIGINAL ARTICLE

Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis

Francesca Conradie, M.B., B.Ch., Tatevik R. Bagdasaryan, M.D., Sergey Borisov, M.D., Pauline Howell, M.D., Lali Mikiashvili, M.D., Nosipho Ngubane, M.D., Anastasia Samoilova, M.D., Sergey Skornykova, M.D., Elena Tudor, M.D., Ebrahim Variava, M.D., Petr Yablonskiy, Ph.D., Daniel Everitt, M.D., [et al.](#), for the ZeNix Trial Team*

September 1, 2022

N Engl J Med 2022; 387:810-823

DOI: 10.1056/NEJMoa2119430



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Peut-on étendre ce modèle au traitement de la tuberculose multiresistante ?



SIMPLICI-TB



TRIAL TIMELINE

Treatment 
Follow-up 

300

Drug-Sensitive
TB Participants

Randomized

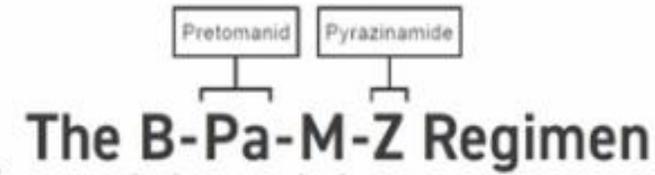
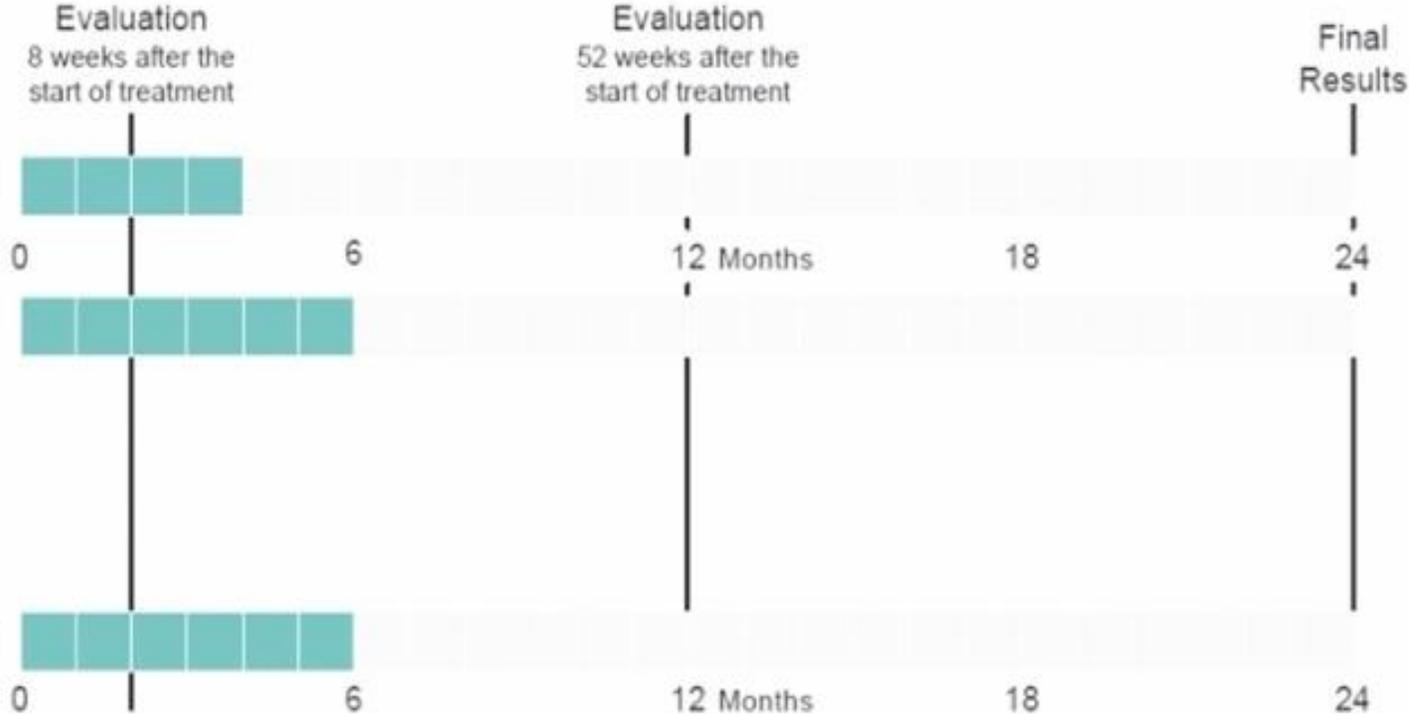
B-Pa-M-Z

H-R-Z-E

150

Drug-Resistant
TB Participants

B-Pa-M-Z



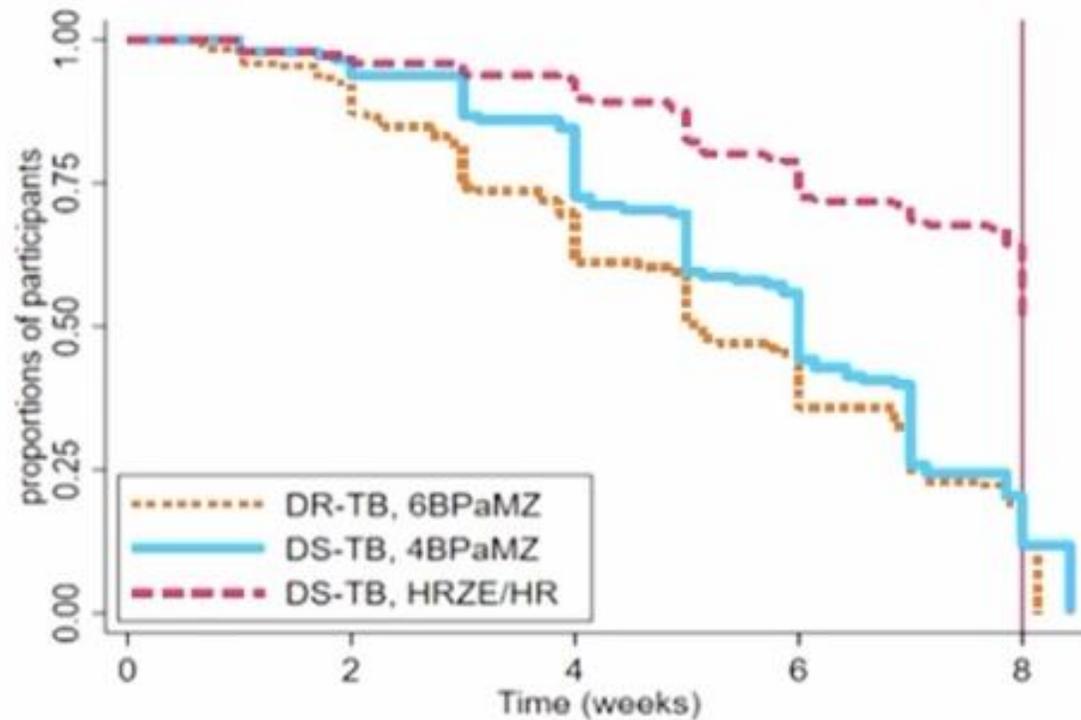
BPamZ Dosing: Bedaquiline (B) at a dose of 200 mg daily for eight weeks followed by 100 mg daily to end of treatment, together with daily pretomanid (Pa) 200mg, moxifloxacin (M) 400mg and pyrazinamide (Z) 1500mg

SIMPLICI- TB



Parameter	2HRZE/4HR (N=153) n (%)	4BPaMZ (N=150) n (%)	6BPaMZ (N=152) n (%)
Median Age (years) - IQR	34.0 (26.0, 46.0)	35.0 (25.0, 45.0)	35.0 (26.0, 47.0)
Male sex – n (%)	118 (77.1%)	112 (74.7%)	94 (61.8%)
Race			
White	25 (16.3%)	29 (19.3%)	31 (20.4%)
Black	119 (77.8%)	108 (72.0%)	82 (54.0%)
Mixed	6 (3.9%)	5 (3.3%)	26 (17.1%)
Asian	3 (2.0%)	8 (5.3%)	13 (8.6%)
HIV positive – n (%)	27 (17.6%)	25 (16.7%)	35 (23.0%)
Median BMI - (kg/m ²)	18.7 (17.2, 20.4)	19.3 (17.6, 21.4)	19.3 (17.1, 22.2)
WHO Smear grade			
1+	28 (18.3%)	20 (13.3%)	37 (24.3%)
2+	53 (34.6%)	49 (32.7%)	47 (30.9%)
3+	72 (47.1%)	81 (54.0%)	67 (44.1%)
Median time to positive sputum culture at baseline (IQR)	5.0 (4.2, 6.5)	4.6 (3.9, 6.2)	6.2 (4.7, 8.9)
Cavities in chest XR			
Absent	37 (24.2%)	31 (20.7%)	31 (20.4%)
Unilateral	76 (49.7%)	75 (50.0%)	70 (46.0%)
Bilateral	40 (26.1%)	44 (29.3%)	50 (32.9%)

SIMPLICI-TB



Number at risk	0	2	4	6	8
DR-TB, 6BPaMZ	133	122	90	57	24
DS-TB, 4BPaMZ	145	139	119	77	26
DS-TB, HRZE/HR	148	143	136	114	93

HAZARD RATIO



PROPORTION OF PTS CULTURE NEGATIVE AT WEEK 8

Drug-Sensitive TB

HRZE

47.3%

4BPaMZ

84.1%

Drug-Resistant TB

6BPaMZ

85.7%

SIMPLICI- TB



- Mais non infériorité non prouvée versus HRZE à S52

Status	Outcome	DS-TB		DR-TB	
		2HRZE/4HR (N=153) n (%)	4BPamZ (N=150) n (%)	6BPamZ (N=152) n (%)	
	Total Assessable (%)	144 (94.1%)	144 (96.0%)	133 (87.5%)	
Favorable	Culture negative status at 52 weeks post randomisation	134	120	111	
	Total Favorable (% of assessable)	134 (93.1%)	120 (83.3%)	111 (83.5%)	
Unfavorable	During treatment	Death (Non-violent)	1	2	2
		Withdrawn (AE)	1	14	14
		Withdrawn (Investigator/Sponsor decision)	2	1	5
		Withdrawn (Participant decision)	2	3	0
	Post treatment	Withdrawn (Treatment failure)	2	0	0
		Confirmed relapse at 52 weeks post randomisation	1	2	1
		Re-treatment	1	2	0
Total Unfavorable (% of assessable)		10 (6.9%)	24 (16.7%)	22 (16.5%)	

SIMPLICI-TB



	DS-TB		DR-TB
	2HRZE/4HR (N=153) n (%)	4BPaMZ (N=150) n (%)	6BPaMZ (N=149) n (%)
Any TEAE	144 (94.1%)	139 (92.7%)	142 (95.3%)
Any grade \geq 3 TEAE	61 (39.9%)	68 (45.3%)	47 (31.5%)
Any study drug-related TEAE	99 (64.7%)	119 (79.3%)	123 (82.6%)
Any serious TEAE	7 (4.6%)	17 (11.3%)	16 (10.7%)
Any TEAE leading to study drug discontinuation	3 (2.0%)	17 (11.3%)	16 (10.7%)
Any TEAE leading to study drug interruption	14 (9.2%)	15 (10.0%)	23 (15.4%)
Any TEAE leading to death	1 (0.6%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)



Selected inclusion criteria

- Age 18 to 65 years
- Clinical symptoms consistent with pulmonary TB and/or evidence of pulmonary TB on CXR
- Sputum Xpert MTB/RIF positive

Selected exclusion criteria

- Rifampicin resistance on Xpert MTB/RIF
- Previous active TB disease
- Extra-pulmonary TB
- Severe clinical PTB
- Sputum smear 3+ *
- Cavity size >4cm on screening CXR*
- HIV positive*
- Poorly-controlled diabetes
- Cardiac disease
- Severe chronic lung disease
- Peripheral neuropathy

*Removed/modified in stage 3 of trial

TRUNCATE

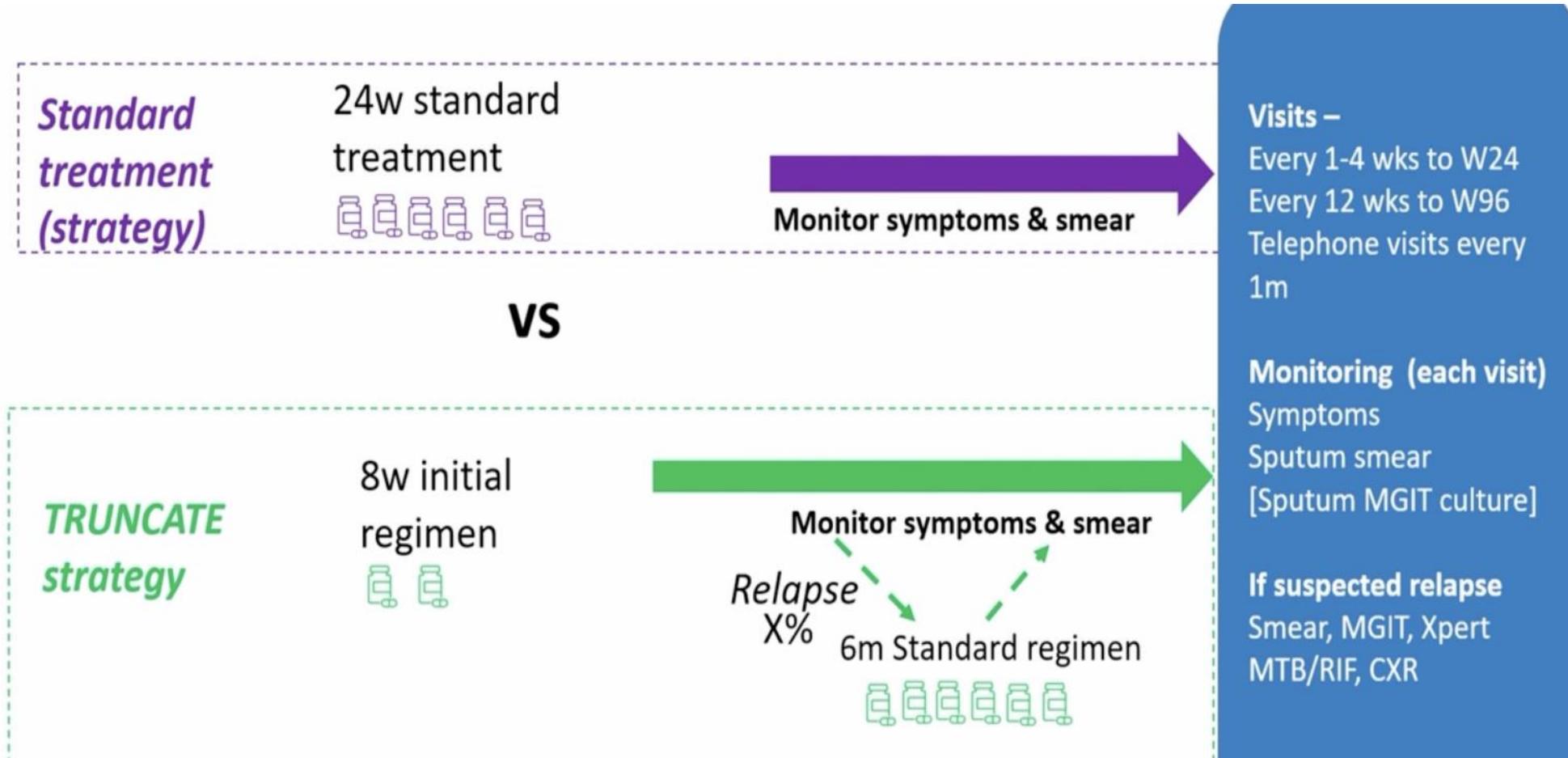


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

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., et al., for the TRUNCATE-TB Trial Team*



TRUNCATE



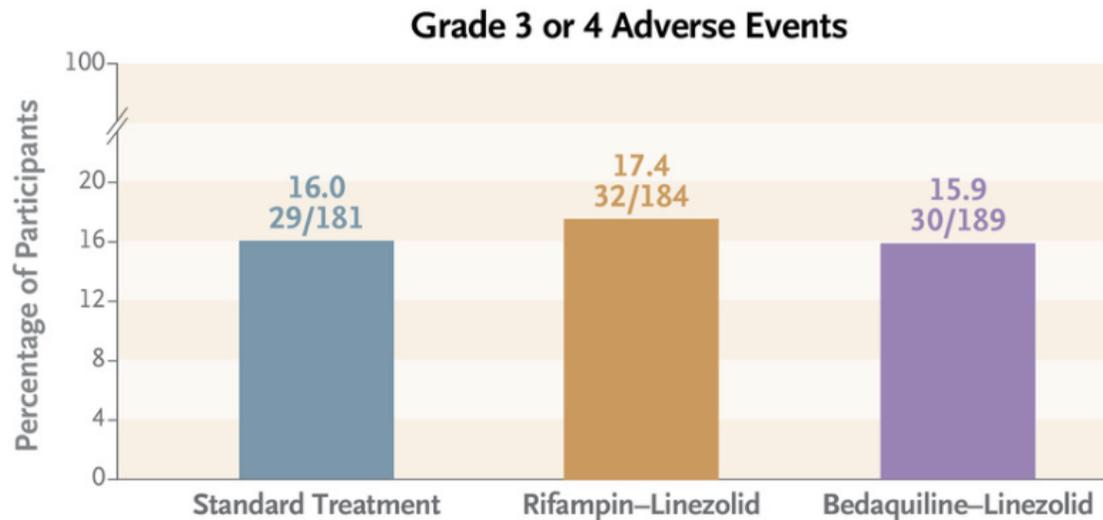
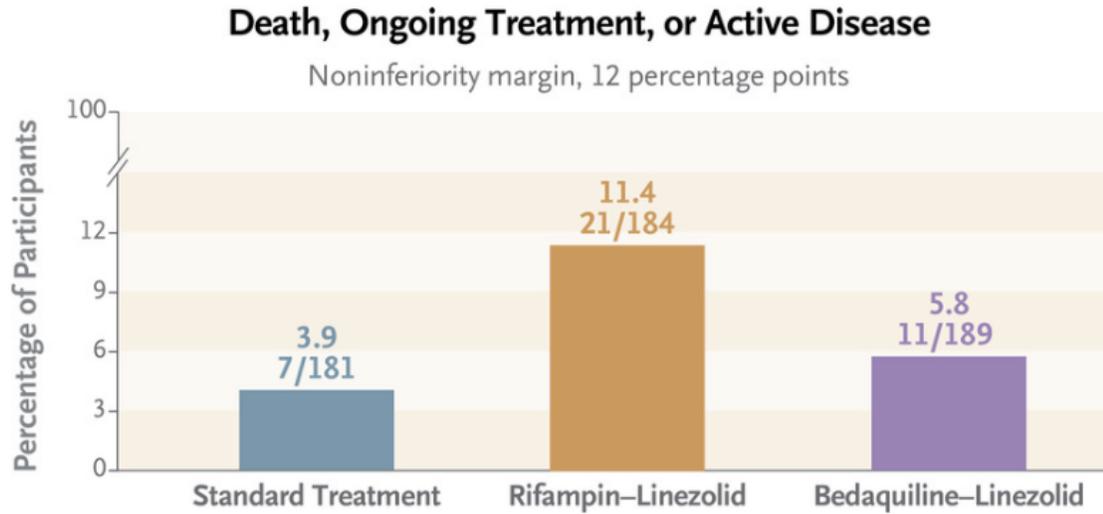
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

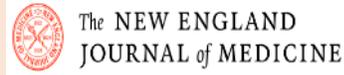
Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis

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., et al., for the TRUNCATE-TB Trial Team*

Standard Treatment	24w	Rifampicin 10mg/kg	Isoniazid	Pyrazinamide (first 8w)	Ethambutol (first 8w)	
hRIF-LZD	8w	↑ Rifampicin 20-35 mg/kg	Isoniazid	Pyrazinamide	Ethambutol	Linezolid 600mg
hRIF-CFZ	8w	↑ Rifampicin 35 mg/kg	Isoniazid	Pyrazinamide	Ethambutol	Clofazimine 200mg
RPT-LZD	8w	Rifapentine 1200mg	Isoniazid	Pyrazinamide	Levofloxacin 1000mg	Linezolid 600mg
BDQ-LZD	8w	Bedaquiline 400/200mg	Isoniazid	Pyrazinamide	Ethambutol	Linezolid 600mg



TRUNCATE



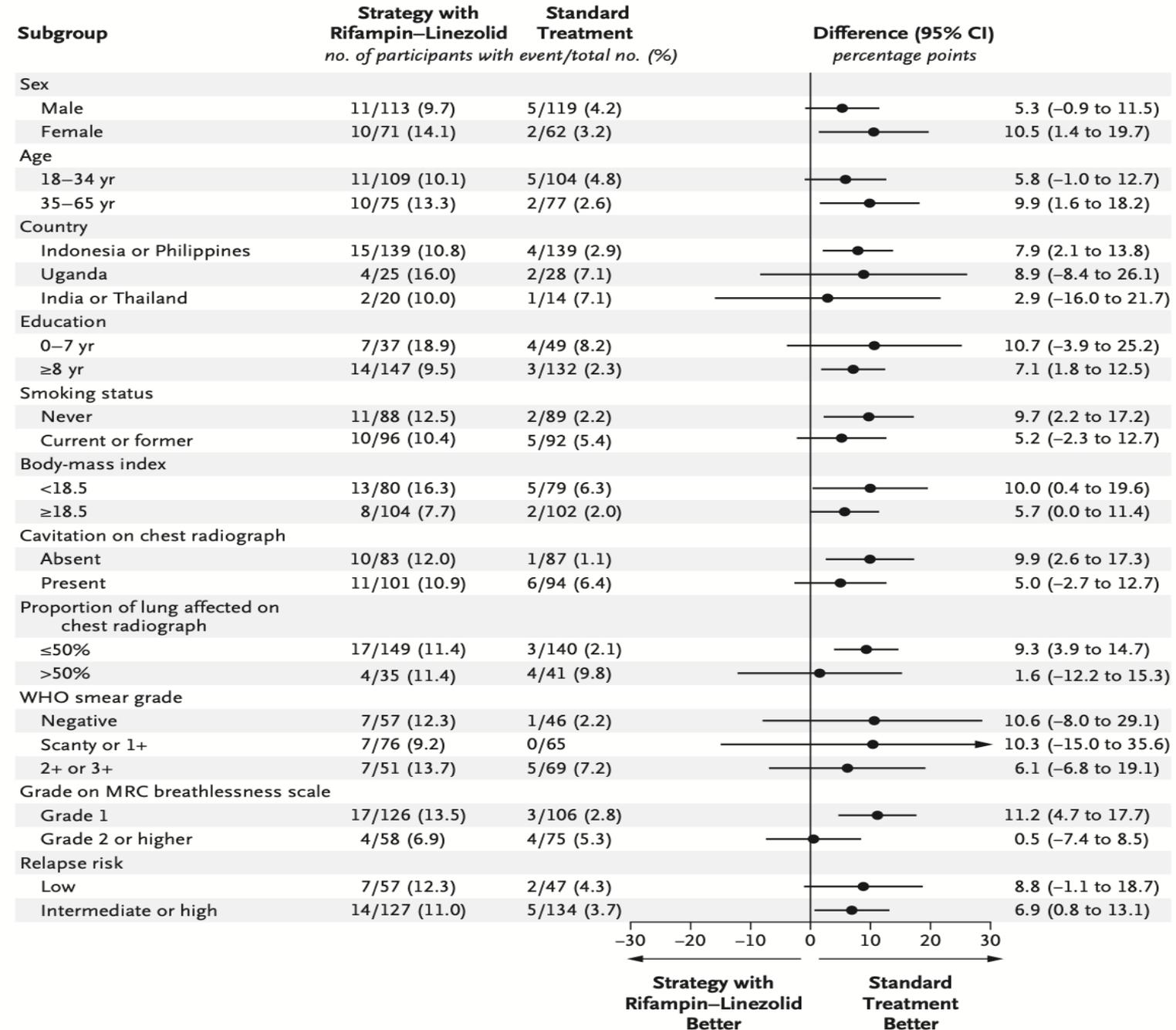
- Critère de jugement principal
- évalué à S 96
- composite :
- †□, évolution défavorable (clinique/ bactériologique/ radiographique)

ORIGINAL ARTICLE

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., et al., for the TRUNCATE-TB Trial Team*

A Primary Outcome in Strategy Group with Initial Rifampin–Linezolid Regimen vs. Standard-Treatment Group



← Strategy with Rifampin–Linezolid Better | Standard Treatment Better →

TRUNCATE

- Puis analyse bayésienne
→ évaluer les probabilités de réussite avec marge de non-infériorité = 20%



	Probability of unfavourable outcome < 20%		
	24 wk Standard treatment (N=181)	8wk hRIF/LZD (N=184)	8wk BDQ/LZD (N=189)
All participants	1	0.052	0.989
Smear grade			
Negative	1	0.819	0.994
Scanty/1+	1	0.433	0.956
2+	0.994	0	0.779
3+	0.964	0.265	0.31
Xpert MTB/RIF burden			
Very low/low	1	0.913	0.996
Medium	1	0.019	0.994
High	0.94	0.001	0.062
CXR % lung affected			
< 25%	1	0.808	0.987
25-50%	1	0.015	0.897
> 50%	0.99	0.13	0.785

Rifampicine à hautes doses ?

- Phase II : 180 patients atteints de tuberculose pulmonaire bacillifère
- Tester 3 posologies de RIF en traitement d'attaque
- Clairance bactérienne plus rapide
- Tolérance similaire à 10, 15 ou 20 mg/kg

Efficacy and Safety of High-Dose Rifampin in Pulmonary Tuberculosis. A Randomized Controlled Trial

 Gustavo E. Velásquez ^{1,2}, Meredith B. Brooks ², Julia M. Coit ², Henry Pertinez ^{3,4}, Dante Vargas Vásquez Epifanio Sánchez Garavito ⁶, Roger I. Calderón ⁷, Judith Jiménez ⁷, Karen Tintaya ⁷, Charles A. Peloquin ⁸, E



Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis

[Stephen H. Gillespie](#), M.D., D.Sc., [Angela M. Crook](#), Ph.D., [Timothy D. McHugh](#), Ph.D., [Carl M. Mendel](#), M.D., [Sarah K. Meredith](#), M.B., B.S., [Stephen B. Murray](#), M.D., Ph.D., [Frances Pappas](#), M.A., [Patrick P.J. Phillips](#), Ph.D., and [Andrew J. Nunn](#), M.Sc., for the REMoxTB Consortium*

ORIGINAL ARTICLE

High-Dose Rifapentine with Moxifloxacin for Pulmonary Tuberculosis

[Amina Jindani](#), F.R.C.P., [Thomas S. Harrison](#), F.R.C.P., [Andrew J. Nunn](#), M.Sc., [Patrick P.J. Phillips](#), Ph.D., [Gavin J. Churchyard](#), Ph.D., [Salome Charalambous](#), Ph.D., [Mark Therill](#), M.D., [Hennie Geldenhuys](#), M.B., Ch.B., [Helen M. McIlleron](#), Ph.D., [Simbarashe P. Zvada](#), M.Phil., [Stanley Mungofa](#), M.P.H., [Nasir A. Shah](#), M.B., B.S., [et al.](#), for the RIFAQUIN Trial Team*

October 23, 2014

N Engl J Med 2014; 371:1599-1608

DOI: 10.1056/NEJMoa1314210



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

RIFASHORT



Four-Month High-Dose Rifampicin Regimens for Pulmonary Tuberculosis

Authors: Amina Jindani, M.D., Daniel Atwine, Ph.D., Daniel Grint, Ph.D., Boubacar Bah, M.D., Jack Adams, B.Sc., Eduardo Rómulo Ticona, Ph.D., Bhabana Shrestha, M.D., [+38](#), for RIFASHORT Study Group* [Author Info & Affiliations](#)

Published August 22, 2023 | NEJM Evid 2023;2(9) | DOI: 10.1056/EVIDoa2300054 | [VOL. 2 NO. 9](#)

PAS de non-infériorité 4M vs 6M

- (a) 2HR₁₂₀₀ZE/2HR₁₂₀₀
 (b) 2HR₁₈₀₀ZE/2HR₁₈₀₀
 (c) [2HRZE/4HR]

Unfavorable outcomes:		Risk difference, experimental-control (95% confidence interval)	
(a)	19/186 (10.2%)	3.1 (-1.6 to 7.9)	
(b)	25/186 (13.4%)	6.3 (1.1 to 11.5)	
(c)	13/187 (7%)	NA	
Primary Safety Outcome:			
The four-month high dose rifampicin regimens were safe.			
	Any grade 3 or 4 AEs	Any serious AEs	Deaths
(a)	10 (4.5%)	3 (1.3%)	8 (3.6%)
(b)	10 (4.4%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)
(c)	9 (4.0%)	3 (1.3%)	5 (2.2%)

RIFASHORT

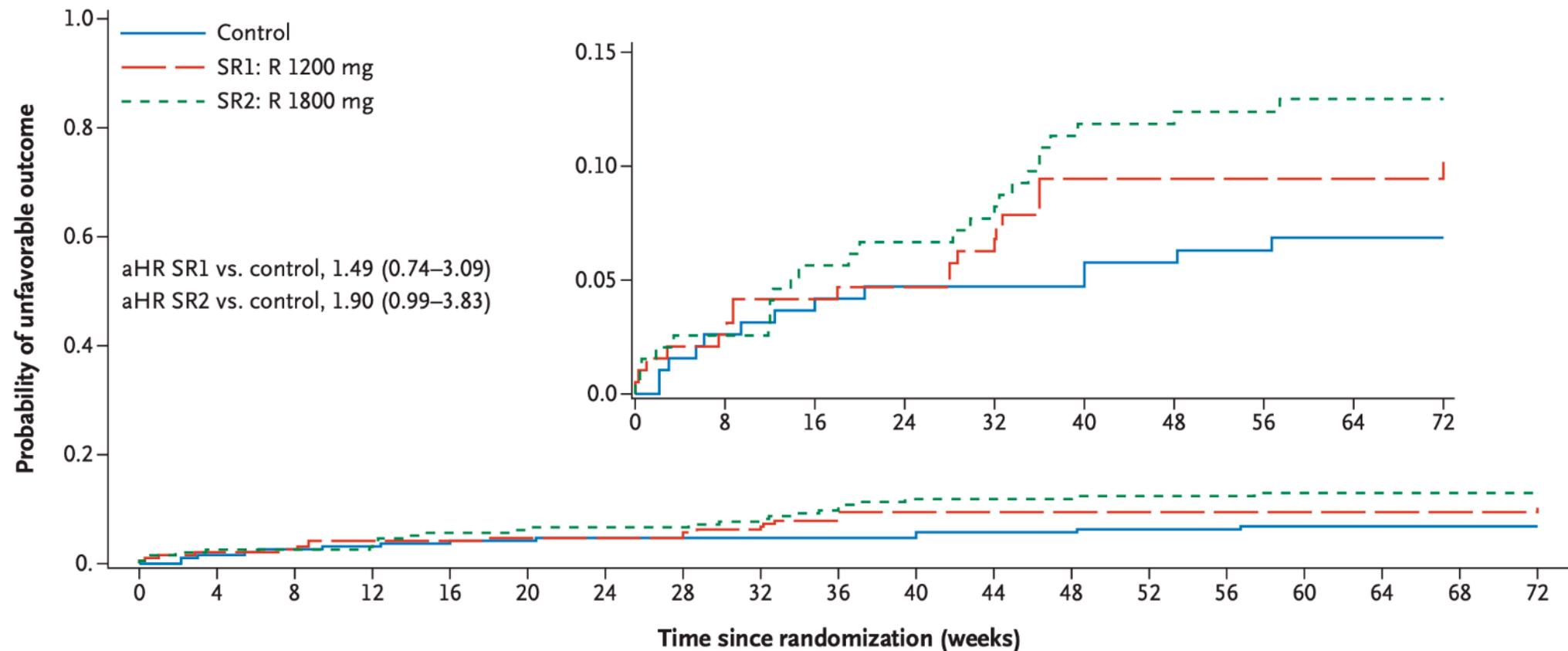
NEJM
Evidence

Four-Month High-Dose Rifampicin Regimens for Pulmonary Tuberculosis

Authors: Amina Jindani, M.D., Daniel Atwine, Ph.D., Daniel Grint, Ph.D., Boubacar Bah, M.D., Jack Adams, B.Sc., Eduardo Rómulo Ticona, Ph.D., Bhabana Shrestha, M.D., [+38](#), for RIFASHORT Study Group* [Author Info & Affiliations](#)

Published August 22, 2023 | NEJM Evid 2023;2(9) | DOI: 10.1056/EVIDoa2300054 | VOL. 2 NO. 9

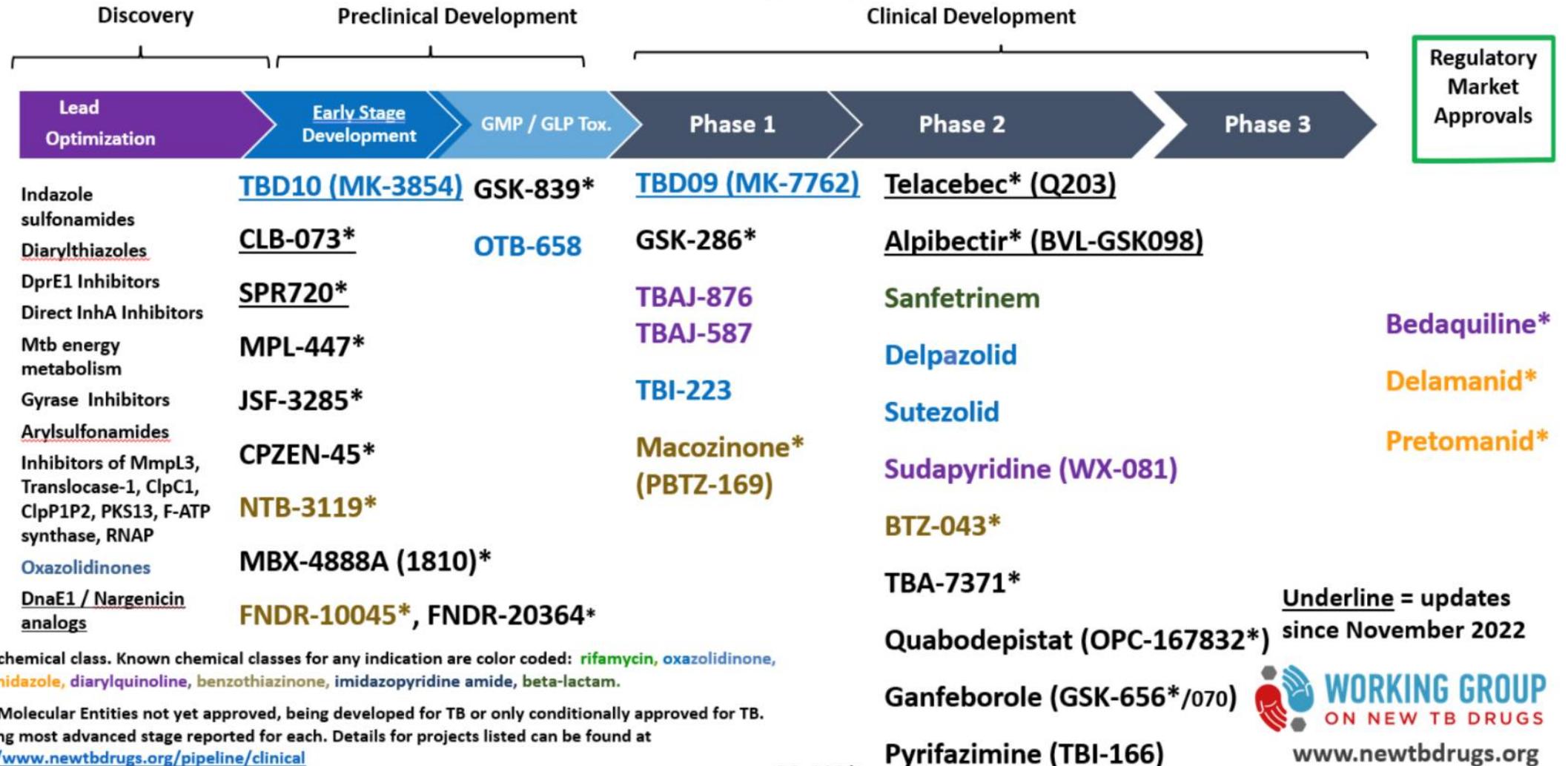
PAS de non-infériorité 4M vs 6M



Beaucoup d'espoirs en tuberculose...

Telacebec (Q203), a New Antituberculosis Agent
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

2023 Global New TB Drug Pipeline¹ Updated 7/14/2023



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

¹ New Molecular Entities not yet approved, being developed for TB or only conditionally approved for TB. Showing most advanced stage reported for each. Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical>

Ongoing projects without a lead compound identified: <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/discovery>

Underline = updates since November 2022



www.newtbdrugs.org

Updated: July 2023

Initiation des ARV chez VIH+BK

	Initiation of ART	Comments
General recommendation	As soon as possible within 2 weeks after starting treatment for the opportunistic infection	
Tuberculosis	As soon as possible within two weeks of starting TB treatment, regardless of CD4 count	For details, see ART in TB/HIV Co-infection section, page 20
- TB meningitis	ART should be delayed for 4 weeks, but can be initiated within the first 2 weeks in persons with TB meningitis and CD4 < 50 (100) cells/ μ L	Corticosteroids are recommended as adjuvant treatment for TB meningitis
Cryptococcal meningitis	Defer initiation of ART for at least 4 weeks (WHO recommends a delay of 4-6 weeks and some specialists recommend a delay of 6-10 weeks in severe cryptococcal meningitis)	Corticosteroids are not recommended as adjuvant treatment



Initiation des ARV chez co inf VIH/BK



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

Tuberculosis	
paradoxical IRIS	Simultaneous initiation of ART and prophylactic prednisone in persons with CD4 cell count < 100 cells/ μ L, who started anti-TB treatment within 30 days prior to ART, may reduce risk of TB-IRIS by 30%. Prednisone dose: 40 mg qd po for 2 weeks, followed by 20 mg qd po for 2 weeks

November 15, 2018

N Engl J Med 2018; 379:1915-1925

DOI: 10.1056/NEJMoa1800762

Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS

Graeme Meintjes, M.B., Ch.B., Ph.D., Cari Stek, M.D., Lisette Blumenthal, M.B., Ch.B., Friedrich Thienemann, M.D., Charlotte Schutz, M.B., Ch.B., Jozefien Buyze, Ph.D., Raffaella Ravinetto, Pharm.D., Ph.D., Harry van Loen, M.Sc., Amy Nair, M.Sc., Amanda Jackson, B.Sc., Robert Colebunders, M.D., Ph.D., Gary Maartens, M.B., Ch.B., *et al.*, for the PredART Trial Team

- Pas de quadrithérapie antituberculeuse systématique sur toute découverte de VIH avec CD4 < 100

June 18, 2020

N Engl J Med 2020; 382:2397-2410

DOI: 10.1056/NEJMoa1910708

ORIGINAL ARTICLE

Systematic or Test-Guided Treatment for Tuberculosis in HIV-Infected Adults

François-Xavier Blanc, M.D., Ph.D., Anani D. Badje, M.D., Ph.D., Maryline Bonnet, M.D., Ph.D., Delphine Gabillard, M.Sc., Eugène Messou, M.D., Conrad Muzoora, M.D., Sovannarith Samreth, M.D., Bang D. Nguyen, M.D., Laurence Borand, Pharm.D., Ph.D., Anaïs Domergue, M.Sc., Delphine Rapoud, Ph.D., Naome Natukunda, M.D., *et al.*, for the STATIS ANRS 12290 Trial Team†

En pratique

- **INNTI** → Efavirenz : augmenté à 600mg
- **II** → Raltegravir à 400mg x 2 par jour
 - Dolutegravir à 2*dose (50mg x 2)
 - ~~Bictegravir~~
 - ~~Cabotegravir~~
- **IP** → Darunavir/r => Rifabutine à dose réduite

Take home messages



- **Tuberculose multi sensible :**

- . Régime traditionnel déjà très efficace
- . Régime de 4 mois avec RFP et MFX non inférieur
- . Régime de 4 mois OK pour les <16 ans
- . Beaucoup d'essais ne trouvent pas mieux !

- **Tuberculose multi résistante :**

- . Régime oral BPaLM de 6 mois révolutionnaire
- . Extension du régime BPaL +/- X à tous les BK MDR/XDR ?
- . Nombreuses molécules à venir prometteuses...



Hold your breath – Siniatkina - 2015

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

