



1 Allez sur wooclap.com

2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
KORRNA

Activer les réponses par SMS

Mycobactéries

DUACAI 2025

Dre Macha TETART

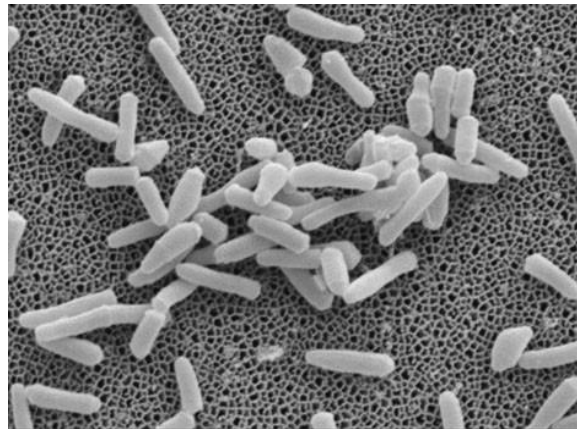
(CH Tourcoing-CHU Lille)

Sommaire

- **Vaccination / ITL**
- **Tuberculose maladie S/R**
 - Définition
 - Nouvelles reco SF2H 10/2024
 - TB Praxteal
- **Spécificités chez VIH +**
 - Recommandations EACS 2022
 - Quelques nouveautés
- **Mycobactéries atypiques**

Complexe *Mycobacterium tuberculosis*

- bacille aérobic 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

Indications BCG

- **1er niveau**

- Guyane & Mayotte : tout nouveau-né avant la sortie de la maternité

Dès 1 mois et jusque 15 ans des les situations ci-dessous :

- Enfants < 5 ans ayant un facteur de risque de tuberculose identifié

- **2e niveau :**

- Enfants < 5 ans dont le seul facteur de risque est de résider en Ile- de-France

- **3e niveau :**

- Tous les enfants de 5 à 15 ans présentant un facteur de risque de tuberculose identifié et après test tuberculinique

- **Facteurs de risque identifiés :**

- né en pays de forte endémie,
- au moins un des deux parents né dans un pays de forte endémie,
- séjournant au moins un mois dans un pays de forte endémie,
- antécédent familiaux de tuberculose, situation jugée par le médecin à risque

Contre-indications BCG

- Antécédent de tuberculose
- Antécédent d'IGRA ou d'IDR positif
- Notion de contagé tuberculeux dans les 3 derniers mois
- Infection en cours
- Prématurité <28SA
- Cancer solide ou hémopathie
- Statut immunitaire douteux
- Allergie connue à l'un des composants (solvant : glutamate de sodium)
- Dermatoses évolutives en évolution
- Refus d'un des détenteurs de l'autorité parentale

Modalités BCG

- AJvaccines, *Mycobacterium bovis* souche danoise 1331, vivante atténuée
- Un flacon reconstitué contient 1 mL : soit 10 doses pour adultes et enfants > 12 mois ou 20 doses pour enfants < 12 mois
- Injection par voie intradermique
- Conservation : 2 ans au réfrigérateur
- Stabilité : 4 heures après reconstitution.



Injection ID stricte
0,05-0,1 ml



At 10 weeks
Shallow ulceration with crusting

10 sem.
Induration locale
Ulcération, ADP < 1 cm



At 14 weeks
Healing - dry around edges

14 sem
Cicatrisation

Effets secondaires potentiels

Érythème possible

Induration au site d'injection laissant une cicatrice à vie

Ulcération au bout de 3 semaines

Fièvre, asthénie

Adénite

BCGite généralisée

Définition ITL

- **Réaction immunitaire persistante à stimulation par des Ag de *Mycobacterium tuberculosis* rendant quiescente la mycobactérie :**
 - Pas de signes cliniques
 - Pas de signes radiologiques
 - Positivité de tests immunologiques
- **Epidémiologie** : 1,8 milliards dans le monde
1% depuis moins de 2 ans ! soit 56 millions de personnes



IDR

Seuil 5 à 9 mm d'induration = ZONE GRISE
Seuil > 10 mm POSITIVE
Seuil > 15 mm : si vaccination < 10 ans

Virage + du diamètre \geq à 10 mm entre deux IDR à 3 mois d'intervalle

VS

IGRA

- Non influencés par vaccination,
- VPN élevée

mais...

- Mésusage : + 200 000 tests en France !

Tests *in vitro* de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma

Juin 2015

Aucun ne permet de savoir si l'ITL est récente

Décision du 29 septembre 2022 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie

Populations cibles (ECDC)

- PVVIH
- ID (anti-TNF, attente de greffe, insuffisance rénale terminale)
- Silicose
- Fibrose pulmonaire
- Sujets contacts

+ Immigrés <2ans en provenance de pays à haute prévalence de tuberculose, ou d'âge < 15ans (désormais 18 pour HCSP !)

Traitement : que leur proposez vous ?

- Situation A : je suis en bilan pré greffe et compte être greffé pour une FPI. Mon traitement comprend solupred, ofev
- Situation B : je suis enceinte
- Situation C : j'ai une neuropathie sévère et suis alcoolique
- Situation D : je vis aux USA

Traitement de l'ITL : régimes validés

- Isoniazide seul (6 à 9 mois)
- Rifampicine seule (3 à 4 mois)
- Isoniazide + Rifampicine (3 mois)
- Isoniazide + Rifapentine (1 mois)
ou Isoniazide + Rifapentine
(1 fois par semaine, 3 mois)

Dose par kg de poids corporel	Dose maximale
Adultes, 5 mg Enfants, 10 mg (plage : 7 à 15 mg)	300 mg
Adultes, 10 mg Enfants, 15 mg (plage : 10 à 20 mg)	600 mg
Isoniazide : Adultes, 5 mg Enfants, 10 mg (plage : 7 à 15 mg) Rifampicine : Adultes, 10 mg Enfants, 15 mg (plage : 10 à 20 mg)	Isoniazide : 300 mg Rifampicine : 600 mg
Personnes âgées de ≥12 ans, Isoniazide : 15 mg Personnes âgées de 2 à 11 ans, isoniazide : 25 mg Rifapentine : 10,0 à 14,0 kg = 300 mg 14,1 à 25,0 kg = 450 mg 25,1 à 32,0 kg = 600 mg 32,1 à 50,0 kg = 750 mg >50 kg = 900 mg	Isoniazide : 900 mg Rifapentine : 900 mg

Tuberculose maladie dans le monde

- Nouveaux cas estimés \approx 10 millions /an
- Taux d'incidence 133/100 000 hab
- Décès \approx 1,3 millions en 2022, dont 300 000 chez coïnfectés VIH.
- Seulement 3% des cas de tuberculose résidaient dans l'un des 53 pays de la région Europe de l'OMS, soit une incidence de 7,4 cas/10⁵ habitants/an (34 hors UE).

Global report WHO et ECDC 2023

Epidémiologie TM en France

- **4728 cas déclarés en 2023**
- **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
- 71 % de personnes nées hors de France
- 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) !

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%

Wooclap



1 Allez sur
wooclap.com

2 Entrez le
code
d'événement
dans le
bandeau
supérieur

Code d'événement
KORRNA

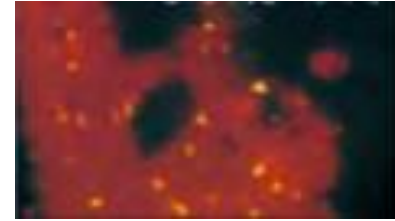
Activer les réponses par SMS

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

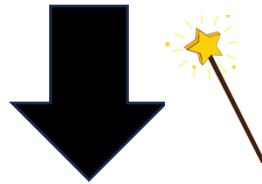
- Examen direct



- PCR BK : le débat de la VPP !
- Culture
 - milieu liquide (10 jours si ED+, 28 jours si ED-)
 - milieu solide = référence (21jours si ED+, 42 jours si ED-)

RECOMMANDATIONS SF2H

- Dr Wells (1934) : notions déposition vs évaporation :
 - . gouttes de $>100 \mu\text{m}$ sédimentent + vite qu'elles ne s'évaporent VS
 - . gouttes de $<100 \mu\text{m}$ s'évaporent + vite qu'elles ne sédimentent



- **Précautions complémentaires**
 - . « **Gouttelettes** » si $>5 \mu\text{m}$
 - distanciation physique $>1\text{m}$ ou masque à usage médical
 - . « **Air** » si particules infectieuses $<5\mu\text{m}$
 - masque de type *Filtering Face Piece* (FFP)



Recommandations
pour la Prévention
de la transmission
par voie respiratoire

Octobre 2024

CLASSIFICATION DES PATHOGÈNES

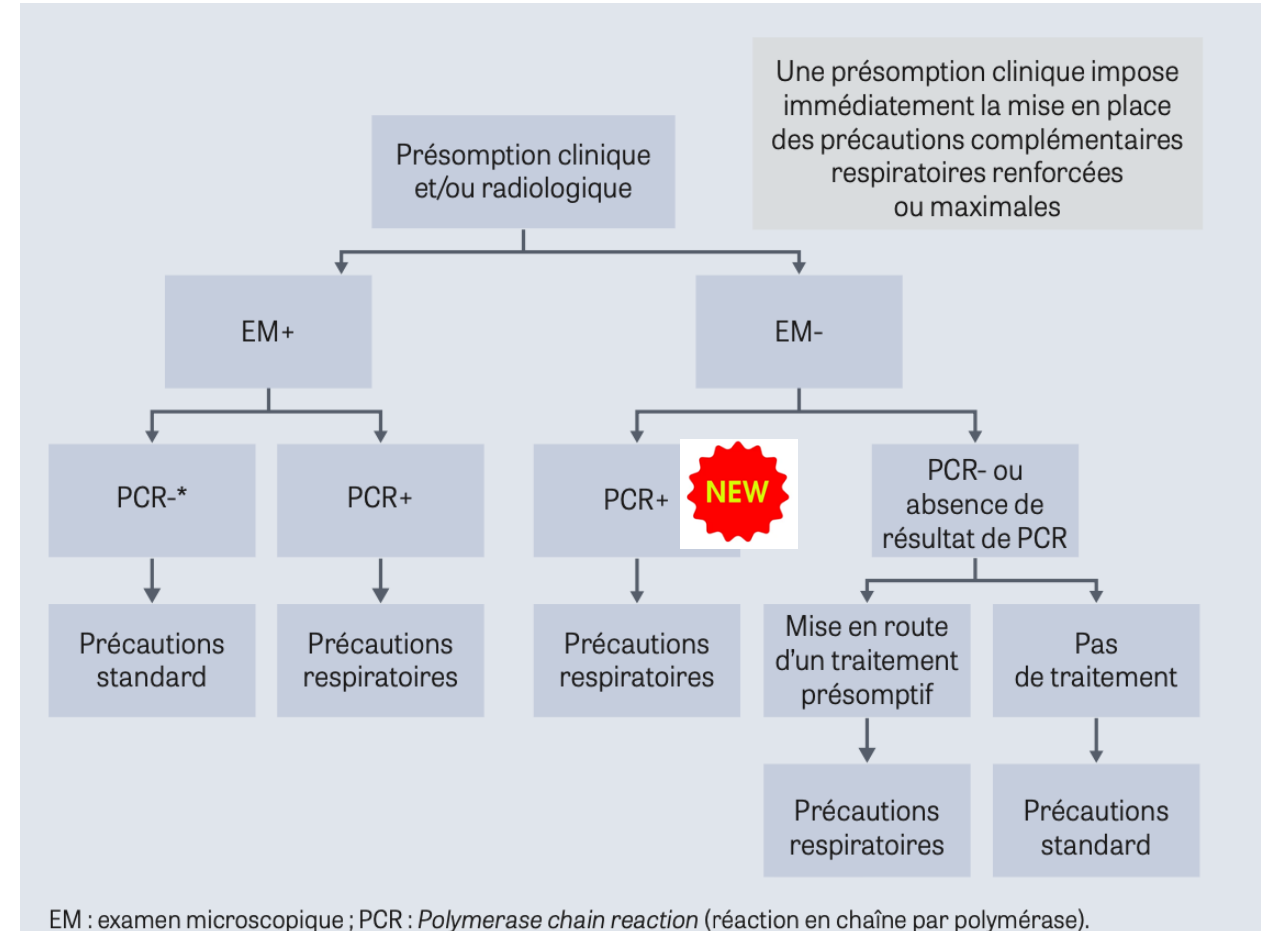
		Exposition : combine durée x proximité x geste		
Pathogène : combine sévérité x séquelles x transmissibilité x caractère connu		Exposition faible Patient/résident porte un masque OU Contact direct# de courte durée* (< 15 minutes)	Exposition modérée Contact direct# > 15 minutes* OU PGA à risque modéré	Exposition forte PGA à risque élevé
	Pathogène type A			
	Pathogène type B			
	Pathogène type C			

TYPES de PRECAUTIONS

	Précautions complémentaires respiratoires		
	simples	renforcées	maximales
Type de chambre		<ul style="list-style-type: none"> Chambre individuelle avec ouverture possible de fenêtre, porte fermée. Le patient porte un masque à usage médical dès qu'une personne entre dans sa chambre si cela est compatible avec son âge et sa situation clinique. 	<ul style="list-style-type: none"> Le patient est hospitalisé en chambre individuelle, porte fermée. Le patient porte un masque à usage médical dès qu'une personne entre dans sa chambre si cela est compatible avec son âge et sa situation clinique.
Sorties de la chambre		<ul style="list-style-type: none"> Limitées au strict nécessaire (réalisation d'un examen complémentaire indispensable par exemple, en évitant l'attente en présence d'autres patients). 	<ul style="list-style-type: none"> Limitées au strict nécessaire (réalisation d'un examen complémentaire indispensable par exemple, en évitant l'attente en présence d'autres patients).
Masque patient (fonction de la criticité du pathogène, indépendamment du type de soin prodigué)		<ul style="list-style-type: none"> NEW APR FFP2*, ou à défaut un masque à usage médical lorsqu'il sort de sa chambre. 	<ul style="list-style-type: none"> Le patient porte un APR FFP2* lorsqu'il sort de sa chambre.
Masque professionnel/ visiteur		<ul style="list-style-type: none"> APR FFP2 avant l'entrée et retiré après la sortie de la chambre. 	<ul style="list-style-type: none"> APR FFP2 avant l'entrée et retiré après la sortie de la chambre.
Visites		<ul style="list-style-type: none"> Limitées et strictement encadrées. 	<ul style="list-style-type: none"> Limitées et strictement encadrées.
Ventilation de la chambre		<ul style="list-style-type: none"> Minimum de renouvellement horaire de 6 V/h sans recyclage, ou aérée régulièrement** par ouverture des fenêtres porte fermée. 	<ul style="list-style-type: none"> Minimum de renouvellement horaire de 6 V/h sans recyclage. <p>Chambre à pression négative ou avec une amélioration de la ventilation par des mesures palliatives (ex. : renouvellement d'air plus performant, ventilation additionnelle/ suppléante : système mobile).</p> <p>Taux maximaux de CO₂ de 800 ppm en occupation.</p>

APPLICATION à la TUBERCULOSE

- **Formes potentiellement transmissibles :** pulmonaires, pleuro-pulmonaires, ORL et bronchiques
- Avant toute documentation ou en attente, s'il existe des arguments pour BK respiratoire : il est recommandé de mettre en place des **précautions complémentaires respiratoires renforcées**



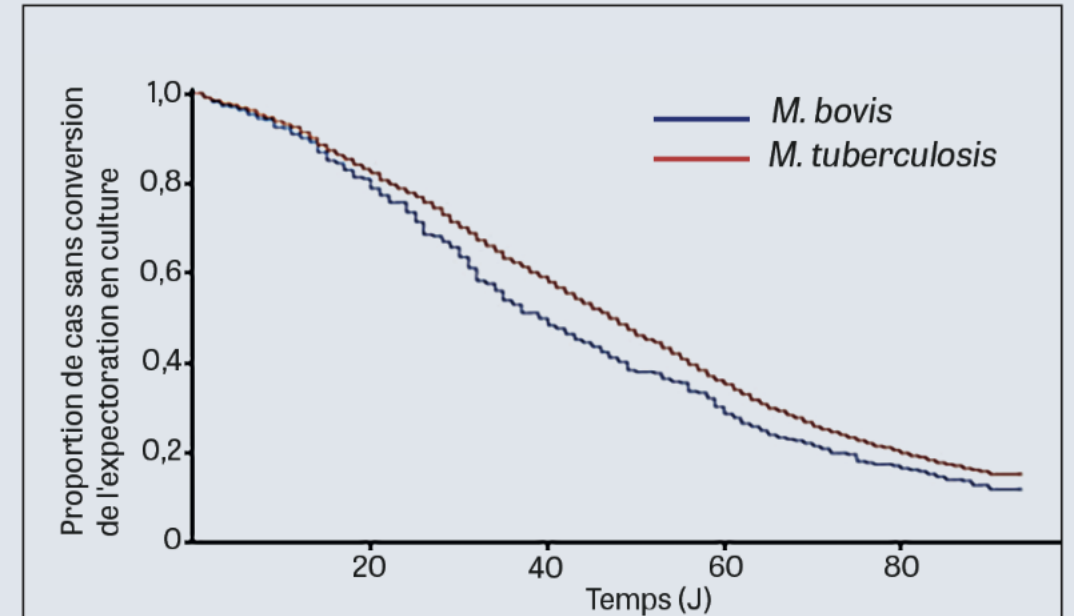
PRECAUTIONS EN MILIEU de SOINS

→ En cas de tuberculose respiratoire
· minimum 14 jours dès traitement
· 30 jours si excavation et/ou charge bacillaire initiale élevée
et/ou de lésions étendues

→ Pour les tuberculoses MDR/XDR :
→ Toute l'hospitalisation, ou après négativation de la
culture de 2 séries de crachats



Figure 3 – Évolution de la négativation des crachats en culture au cours du temps sur 30 848 patients adapté de Scott et al. 2017 (4).



Pour illustration, sur 30 848 cas de tuberculoses à *M. tuberculosis*.

Mise en route d'un traitement
antituberculeux

Maintien des PC respiratoires
14 jours
Évaluation à J 14

- Observance et tolérance correctes
- Tuberculose à *M. tuberculosis* **sensible**
- Amélioration clinique
(diminution de la toux)
- Absence d'excavation sur l'imagerie initiale
et pas d'aggravation de l'imagerie
- Pas de contact avec des personnes
vulnérables ou immunodéprimées
(notamment PVVIH, transplantés,
traités par anti-TNF)
- EM initial négatif ou charge bacillaire faible

Toutes ces conditions sont réunies :
**levée des PC respiratoires à J 14 révolu
sans examen microbiologique
supplémentaire**

Au moins une des conditions
non remplie :
maintien des PC respiratoires

Pb observance/tolérance
Pas d'amélioration clinique
Lésions initiales
étendues/excavées ou EM initial
avec charge bacillaire élevée

Réévaluation régulière
entre J 15 et J 30

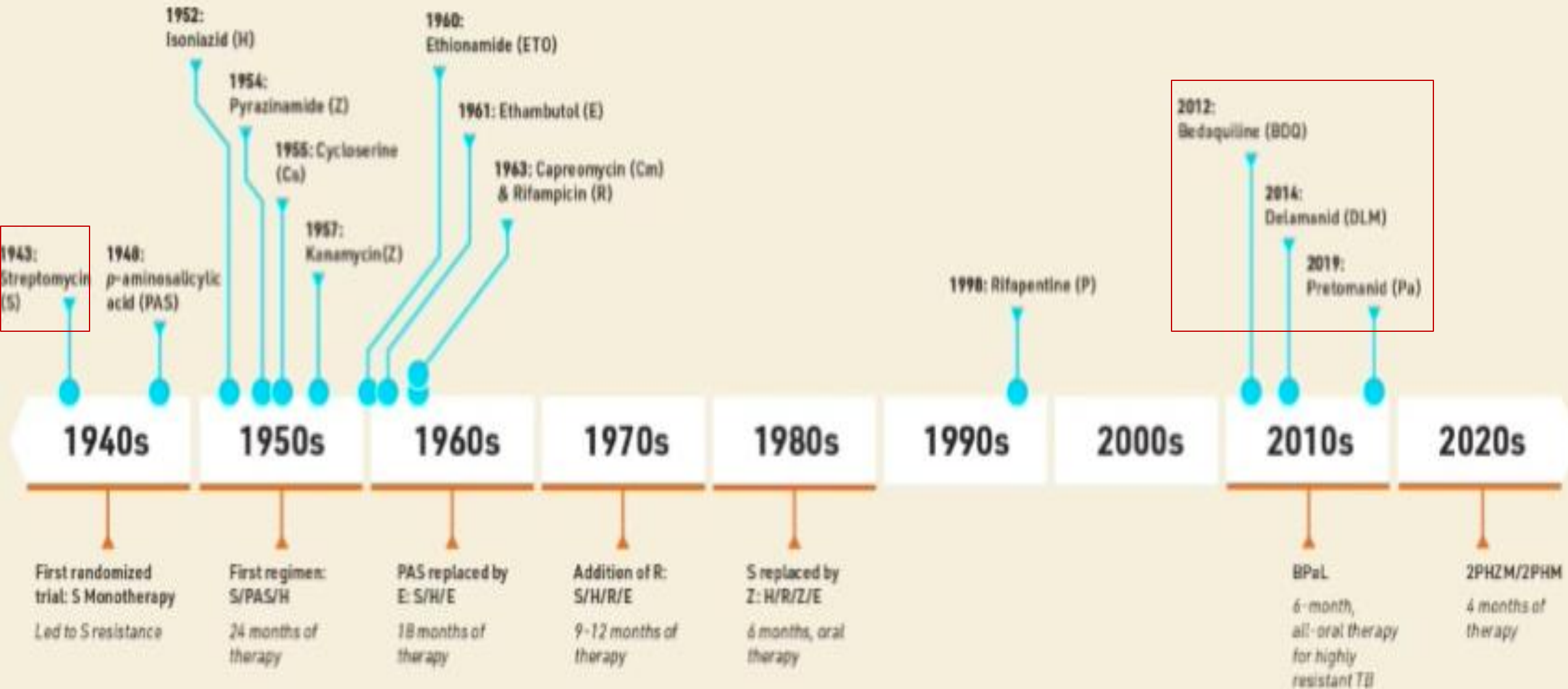
Levée des PCr > J 15
en fonction de l'évolution

Tuberculose MDR/XDR
confirmée ou suspectée

3 échantillons
respiratoires
3 jours distincts

Culture négative :
levée des PCr

Traitement de la tuberculose



Traitement

- **Quadrithérapie par INH(H)+RMP(R)+EMB(E)+PZA(Z) pendant 2 mois (souvent Rifater® + Ethambutol)**
- **suivie par une bithérapie INH+RMP pendant 4 mois (souvent, Rifinah 300/150mg®)**
- *Les bacilles extra-cellulaires*
= *Contagiosité et de la symptomatologie*
→ *Isoniazide et rifampicine*
- *Les bacilles intracellulaires quiescents*
= *Dans les macrophages*
→ *Pyrazinamide et rifampicine*
- *Les bacilles extracellulaires au sein du caséum*
= *responsables du risque de rechute à distance*
→ *Rifampicine*



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'.

	Mode d'action	Posologie / Délivrance	Effets secondaires / Surveillance	Dosage
Bedaquiline	Inhibe ATP synthase mycobactérienne	400 mg/j pendant 15 jours puis 200 mg x3/sem , avec le repas	QT ! CPK, lipase	Bichat !
Pretomanide	Paroi		Digestif	
Linezolide	Oxalinodones inhibe su 50S du ribosome	600mg/J	Neuropathie, Myélotoxicité, Vision des couleurs	Pic : 12 à 20mg/L, creux <2mg/L
Delamanide		100mg x 2/J	Hep, alu, K, Mg, Ca	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	
Clofazimine	bactériostatique	100mg/J	Pigmentation peau	Pic 0,5 à 2 mg/L Creux 0,1 à 0,5mg/L
Cycloserine	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)

Future recommandation 2025 ? SFLS/SPILF

→ **Prolongation du traitement pour totaliser 9 mois** (2M quadrithérapie + 7 M bithérapie)

- Si culture du crachat positive après 2 mois de traitement (M2) ou **NEW**
- Si forme pulmonaire extensive initiale chez un patient n'expectorant à M2,

→ **Arrêt ethambutol avant M2** si souche sensible INH
(génomique ou phénotypique).



Tuberculose pulmonaire 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

Phase d'entretien : 4 mois

Isoniazide 5 mg/kg/j
Rifampicine 10 mg/kg/j

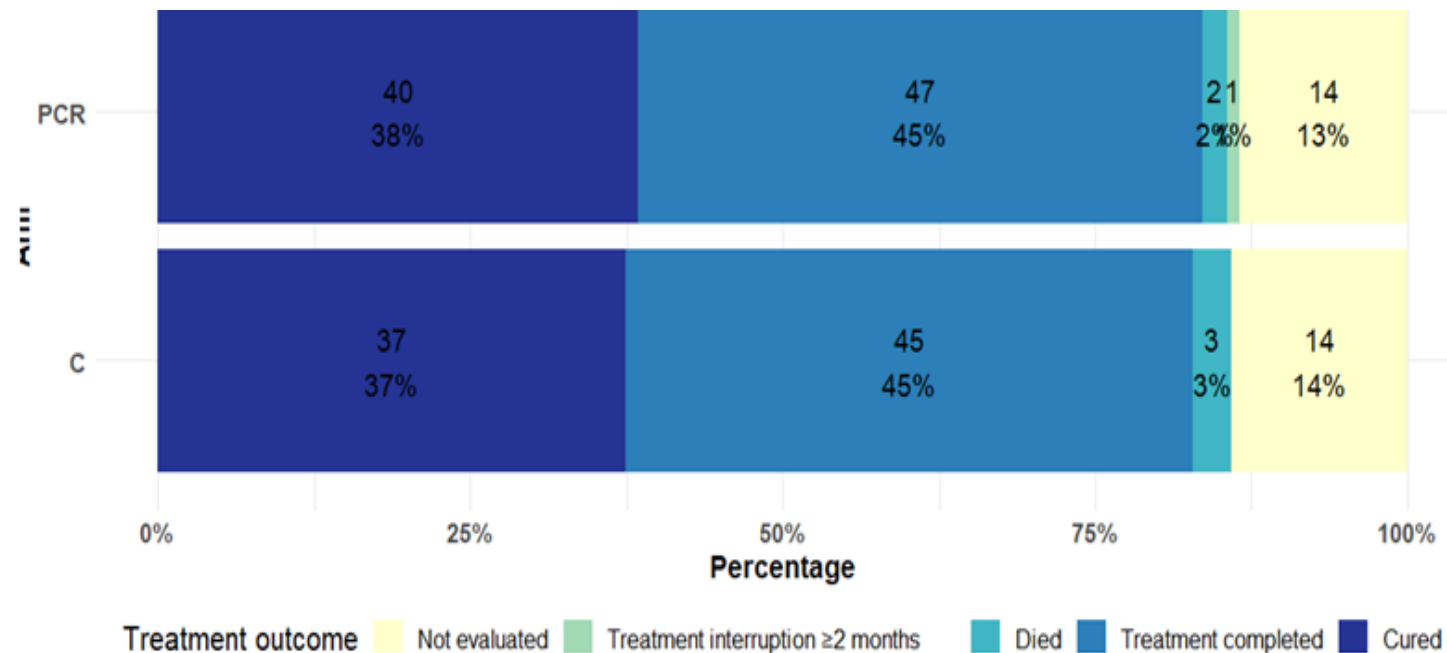
Corticoïdes si miliaire hypoxémiante

FAST TB

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,^{1,6} F. Mechai,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

- Etude française multicentrique
- Effectifs trop faibles
- Résistance à l'INH 7%
- Tests génotypiques de bonne sensibilité (>85%)
- Diminution des effets secondaires attribuables à l'Ethambutol



WOOCLAP : Q2



1 Allez sur wooclap.com

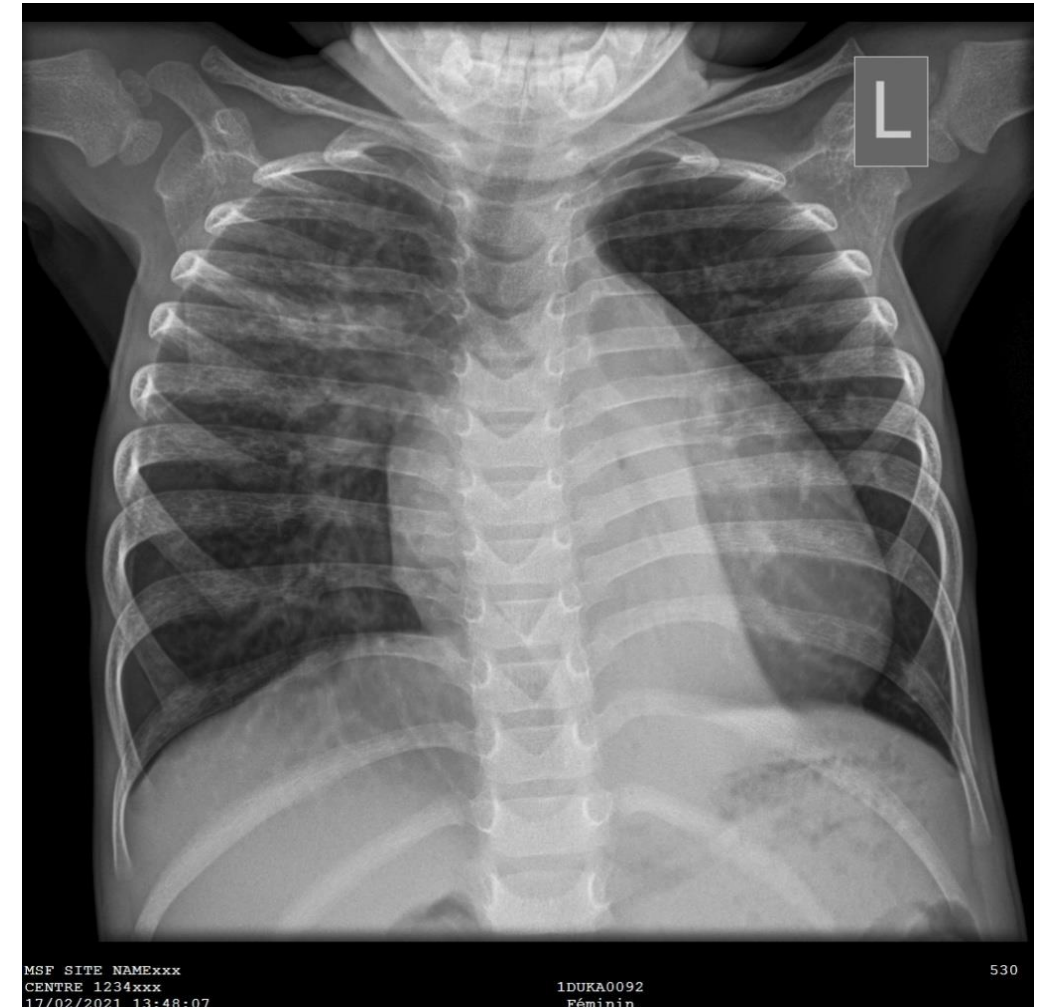
2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

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 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 ?

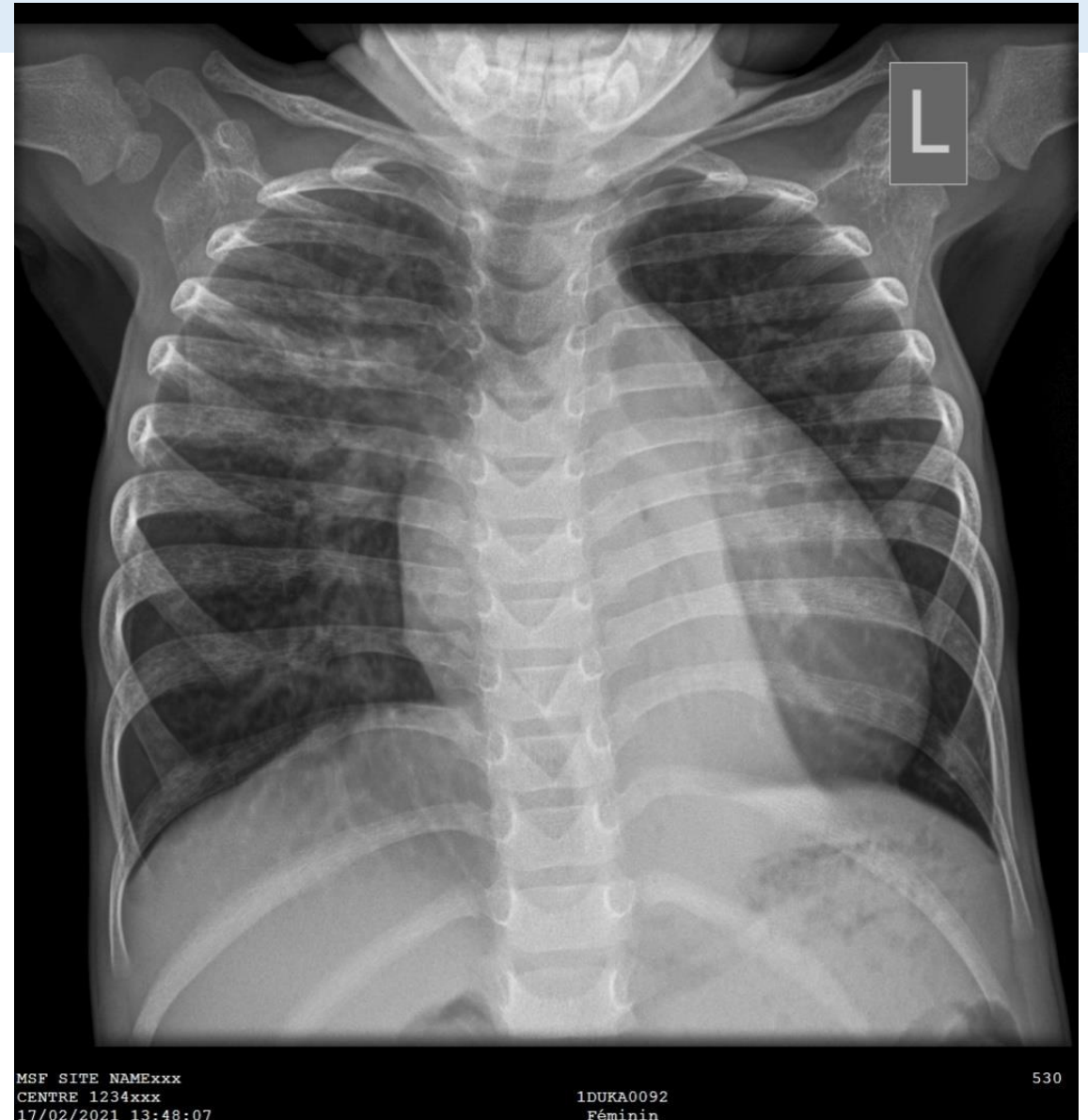
A. Il existe une opacité systématisée lobaire supérieur gauche

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



Question bonus : quel schéma thérapeutique proposez-vous ?

PLACE DES TRAITEMENTS COURTS



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*



< de 16 ans
tuberculose sensible
de forme non sévère



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



- En cas de tuberculose pauci-bacillaire EM - et cultures -, sans cavernes, limitée à un lobe, sans suspicion de résistance, et pour les patients immunocompétents

→ Possible de raccourcir le traitement standard à 4 mois (2M quadrithérapie puis 2M bithérapie). Ex : tuberculoses diagnostiquées lors d'une enquête autour d'un cas



Recent Treatment Shortening Success : Study 31

Study 31

Phase III

Nouveaux diagnostics de tuberculose multi sensible, 12 ans et +

13 pays, 2516 participants

Bras vert : 4 mois Rifapentine + Moxifloxacin

Bras saumon : 4 mois Rifapentine

Bras bleu : régime standard

Efficacité : Moxifloxacin et Rifapentine non inférieur au régime standard

Tolérance : Pas de différence significative

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

Recent Treatment Shortening Success : Study 31

Study 31

Phase III

Nouveaux diagnostics de tuberculose multi sensible, 12 ans et +

13 pays, 2516 participants

Bras vert : 4 mois Rifapentine + Moxifloxacin

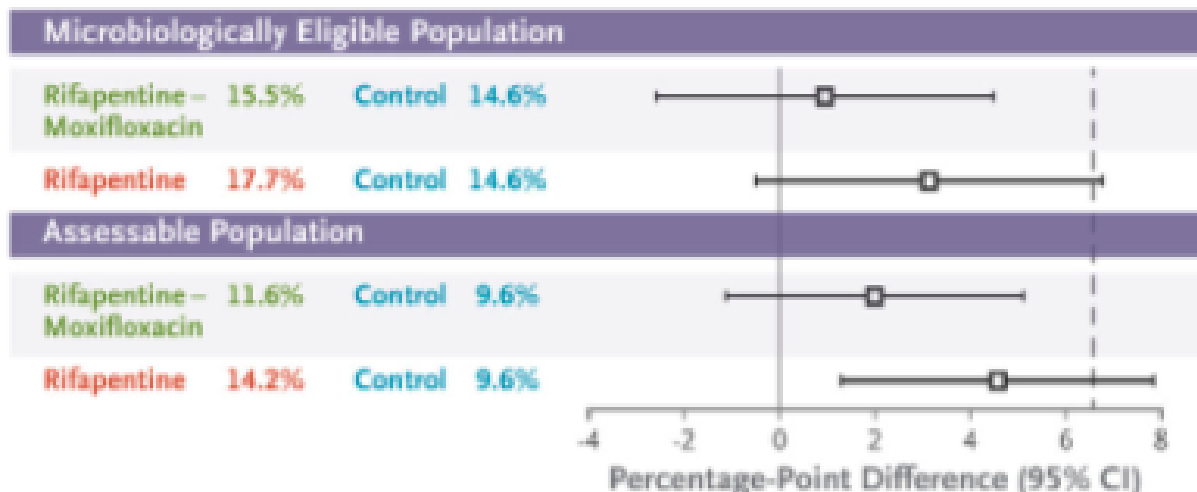
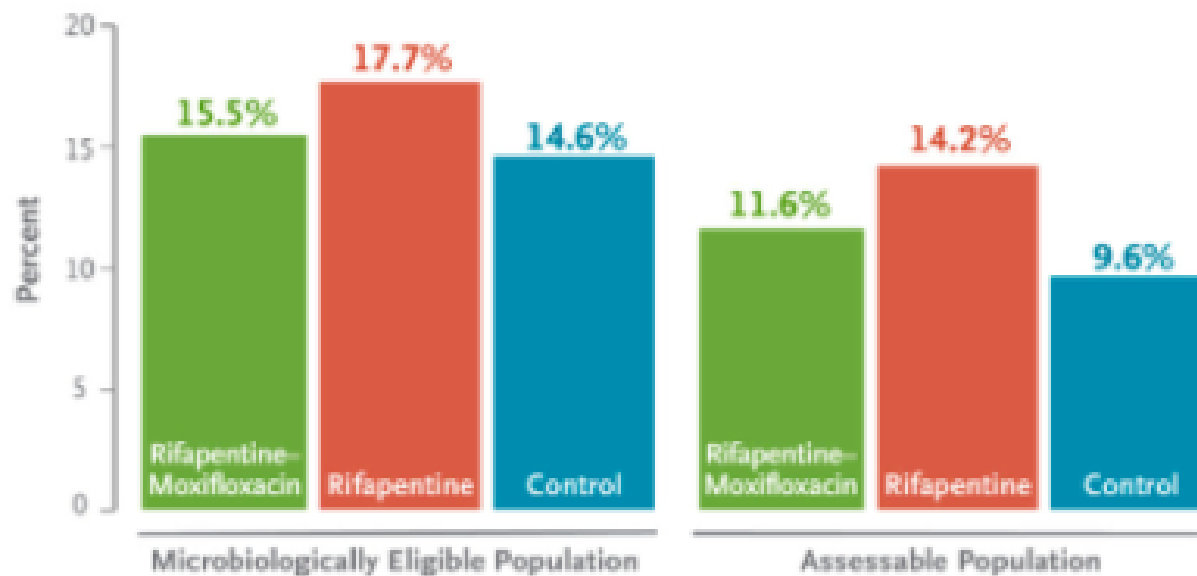
Bras saumon : 4 mois Rifapentine

Bras bleu : régime standard

Efficacité : Moxifloxacin et Rifapentine non inférieur au régime standard

Tolérance : Pas de différence significative

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



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 R.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

PLACE DES TRAITEMENTS COURTS : avec P ! MAIS...

- Problème de disponibilité
- Emploi « excessif » de fluoroquinolones
- Régime non validé dans les formes extra pulmonaires, en cas de grossesse, si VIH avec CD4<100/mm³
- E2 en vie réelle ?

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

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. Szumowski³

¹Tuberculosis Prevention and Control Program, San Francisco Department of Public Health, San Francisco, California, USA, ²Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California, USA, and ³Division of HIV, Infectious Diseases, and Global Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California, USA



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

EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL
CORRESPONDENCE
L. GUGLIELMETTI ET AL.



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 >3x 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)

TRUNCATE

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

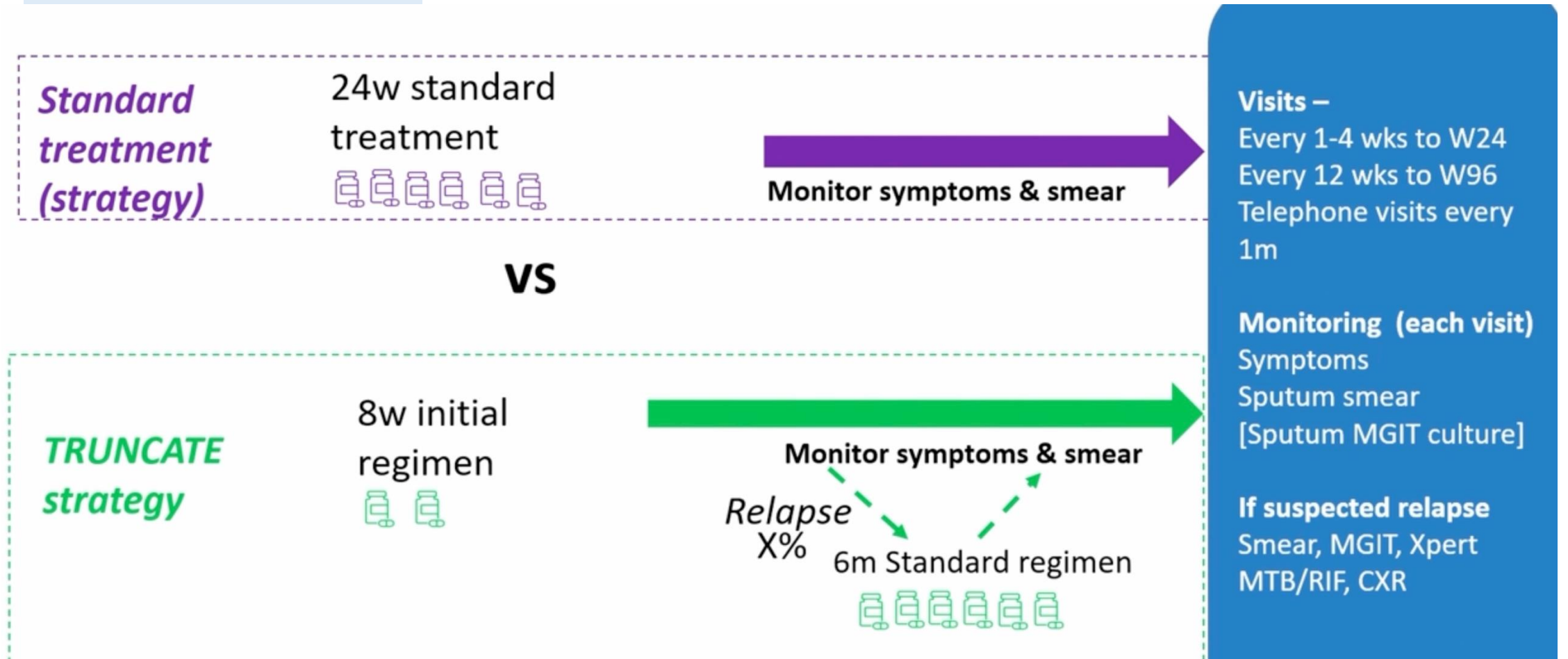
Selected exclusion criteria

- 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

n=675, 18 sites, international



TRUNCATE

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

Characteristic	Standard treatment (N= 181)	TRUNCATE strategy (hRIF/LZD) (N=184)	TRUNCATE strategy (hRIF/CFZ) (N=78)	TRUNCATE strategy (RPT/LZD) (N=42)	TRUNCATE strategy (BDQ/LZD) (N=189)	Overall (N=674)
CXR cavitation present	52%	55%	47%	55%	56%	54%
CXR proportion lung affected						
<25%	25%	34%	36%	29%	28%	30%
25-50%	52%	47%	46%	57%	52%	50%
>50%	23%	19%	18%	14%	20%	20%
WHO smear grade						
Negative	26%	31%	33%	29%	26%	28%
Scanty	15%	15%	15%	17%	13%	15%
1+	21%	26%	32%	32%	28%	26%
2+	24%	20%	10%	17%	20%	20%
3+	14%	8%	9%	5%	13%	11%
Xpert MTB/RIF result						
Very low	14%	13%	11%	8%	9%	12%
Low	23%	28%	30%	30%	28%	27%
Medium	42%	46%	42%	40%	40%	42%
High	21%	13%	17%	22%	23%	19%

TRUNCATE

	Standard N=181	hRIF/LZD N=184	BDQ/LZD N=189
8-week arms: completed assigned Rx	-	169 (92)	179 (95)
Completed 56 days exactly	-	143 (78)	162 (86)
Extended up to 70 days	-	21 (11)	13 (7)
Extended up to 84 days	-	5 (3)	4 (2)
Standard Rx: completed assigned Rx *	178 (98)	-	-
Did not complete assigned Rx	3 (2)	15 (8)	10 (5)
Adherence during first 56 days	99%	96%	98%

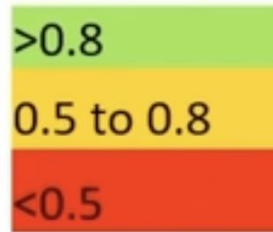
* switch, cessation, withdrew, died during initial Rx

	24 weeks Standard Rx (N=181)	8 weeks hRIF/LZD (N=184)	8 weeks BDQ/LZD (N=189)
Unfavourable outcome – no (%)	7 (3.9%)	46 (25.0%)	26 (13.8%)
Treatment failure at switch to standard Rx	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Treatment failure at end of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Confirmed relapse	4 (2.2)	39 (21.2)	20 (10.6)
Un-confirmed relapse	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)
Death by W96, possible TB-related cause	2 (1.1)	5 (2.7)	0 (0.0)
Did not attend W96, lacks evidence of cure at last attended visit	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.5)
Unassessable outcome	6 (3.3)	29 (15.8)	16 (8.5)
adjusted proportion (95% BCI)*	3.4% (1.3 to 6.3%)	23.7% (17.2 to 30.9%)	12.5% (7.9 to 18.1%)
Probability that proportion difference <12%*	-	0.01	0.85

	24 weeks Standard Rx (N=181)	8 weeks hRIF/LZD (N=184)	8 weeks BDQ/LZD (N=189)
Unfavourable outcome – no (%)	7 (3.9%)	46 (25.0%)	26 (13.8%)
Treatment failure at switch to standard Rx	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Treatment failure at end of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Confirmed relapse	4 (2.2)	39 (21.2)	20 (10.6)
Un-confirmed relapse	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)
Death by W96, possible TB-related cause	2 (1.1)	5 (2.7)	0 (0.0)
Did not attend W96, lacks evidence of cure at last attended visit	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.5)
Unassessable outcome	6 (3.3)	29 (15.8)	16 (8.5)

TRUNCATE

	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

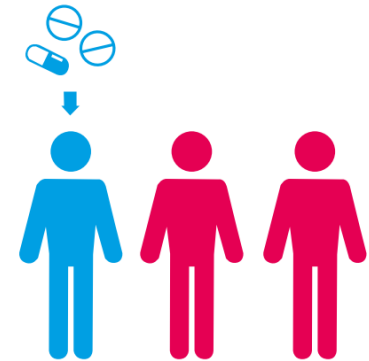


TRUNCATE

Number of participants with adverse event (%)	Standard treatment (N= 181)	hRIF/LZD regimen (N=184)	BDQ/LZD regimen (N=189)
Any grade 3 or 4 adverse event	25 (13.8)	20 (10.9)	21 (11.1)
Blood & lymphatic system disorders	8 (4.4)	3 (1.6)	13 (6.9)
Nervous system disorders	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)
Hepatobiliary disorders	6 (3.3)	6 (3.3)	1 (0.5)
Any serious adverse event	7 (3.9)	8 (4.3)	5 (2.6)
Death	2 (1.1)	1 (0.5)	0

DEFINITIONS MDR/XDR

- **MDR-TB** = R RMP + INH
- **Pré-XDR-TB** = **MDR-TB** + R FQ
- **XDR-TB** =
 - Ancienne définition : MDR-TB + R FQ + R injectables de seconde ligne (AMK, kanamycine, capréomycine)
 - À partir de 2021 : **MDR-TB** + R FQ, **Linézolide, Bédaquiline**



Résistance

- R à l'Isoniazide → Remplacer par fluoroquinolones
- R à Rifampicine → BPaLM 6M
- Si R FQ → BPaL 9M
- MDR sans R FQ ni forme disséminée ni caver,es extensives ni pré exposition à agent de 2^{ème} ligne : Alternative po : BMEEthHZClof 4-6M puis MEZClof 5M

Nouvelle classification molécules

	Molécules
Groupe A	<ul style="list-style-type: none">- Levofloxacin ou Moxifloxacin- Bedaquiline- Linezolid
Groupe B	<ul style="list-style-type: none">- Clofazimine- Cycloserine
Groupe C	<ul style="list-style-type: none">- Ethambutol- Delamanide- Pyrazinamide- Amikacine- Imipenem/Cilastine ou Meropénème- Ethionamide ou Prothionamide- Para-aminosalicylic acid

Beaucoup
d'espoirs en
tuberculose...

	Phase IA	Phase IB	Phase IIA	Phase IIB or IIB/C	Phase III	Phase IV
Diarylquinolines		TBAJ-587			bedaquiline	
		TBAJ-876				
Nitroimidazoles					pretomanid	delamanid
Oxazolidinones (like linezolid)				delpazolid		
				sutezolid		
		TBI-223				
Riminophenazine (like clofazimine)			pyrifazimine (TBI-166)			
DprE1 Inhibitors			BTZ-043			
			macozinone (PBTZ169)			
				OPC-167832		
			TBA-7371			
QcrB Inhibitor			telacebec (Q203)			
MmpL3 Inhibitor				SQ109		
GyrB Inhibitor	SPR720					
Cholesterol Catabolism Inhibitor	GSK-286					
LeuRS Inhibitor			GSK-656			

Recent Treatment Shortening Success : Nix-TB

Nix-TB

Bedaquiline + Pretonamid + Linezolide

Tuberculose XDR ou MDR en échec

Un seul bras : 26 semaines

109 patients inclus (51% VIH+)



Bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug resistant, intolerant or non-responsive multidrug resistant pulmonary tuberculosis

Francesca Conradie, MBBCh, Andreas H Diacon,

Définitions OMS-2021 :

- **MDR** = R à au moins INH et RIF
- **XDR** = R également à ≥ 1 FQ et à $\geq 1/3$ anti-BK injectables (capréomycine, amikacine, streptomycine)
- **Pré-XDR** = MR + R à FQ

Recent Treatment Shortening Success : Nix-TB

PARTICIPANT STATS

109 participants with confirmed TB

71 with XDR TB*

65%

38 with MDR TB**

34%



THE RESULTS

Favourable outcomes

with XDR TB

89%

79-95 (95% CI)

with MDR TB

92%

79-98 (95% CI)

90% of all participants had favourable outcomes

95% CI (83-95)

Clinical resolution
6 months after therapy

THE BPaL REGIMEN

6 months,
3 oral agents

Bedaquiline
Pretomanid
Linezolid

COMPARED TO OTHER REGIMENS

Nix-TB **6 months[†]**

Others **18+ months**

[†]extendable to 9 months

The New England Journal of
Medicine

Author Manuscript

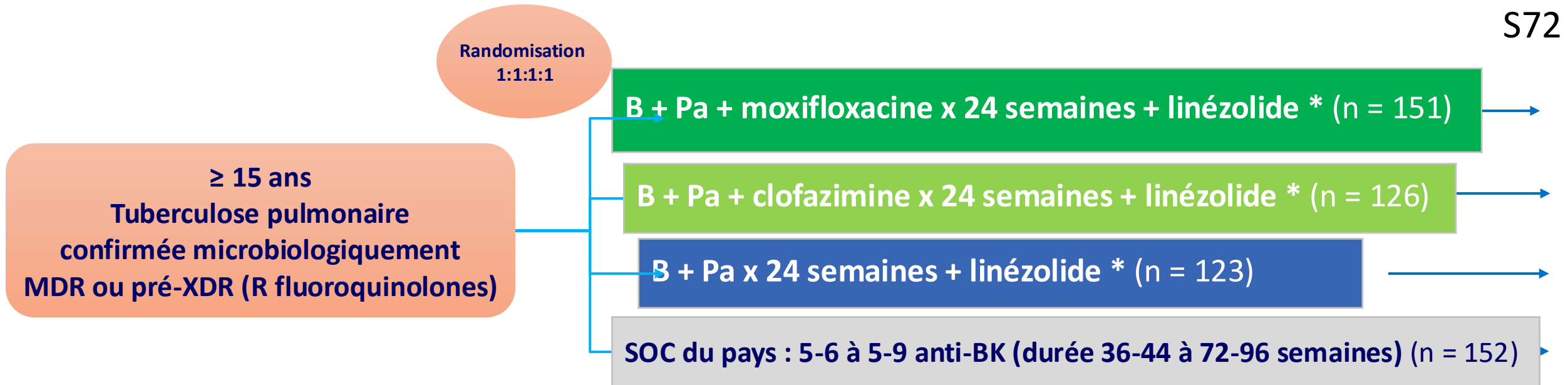
Gates Foundation - Open Access

Bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug resistant, intolerant or non-responsive multidrug resistant pulmonary tuberculosis

Francesca Conradie, MBBCh, Andreas H Diacon,

Essai TB-PRACTECAL

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

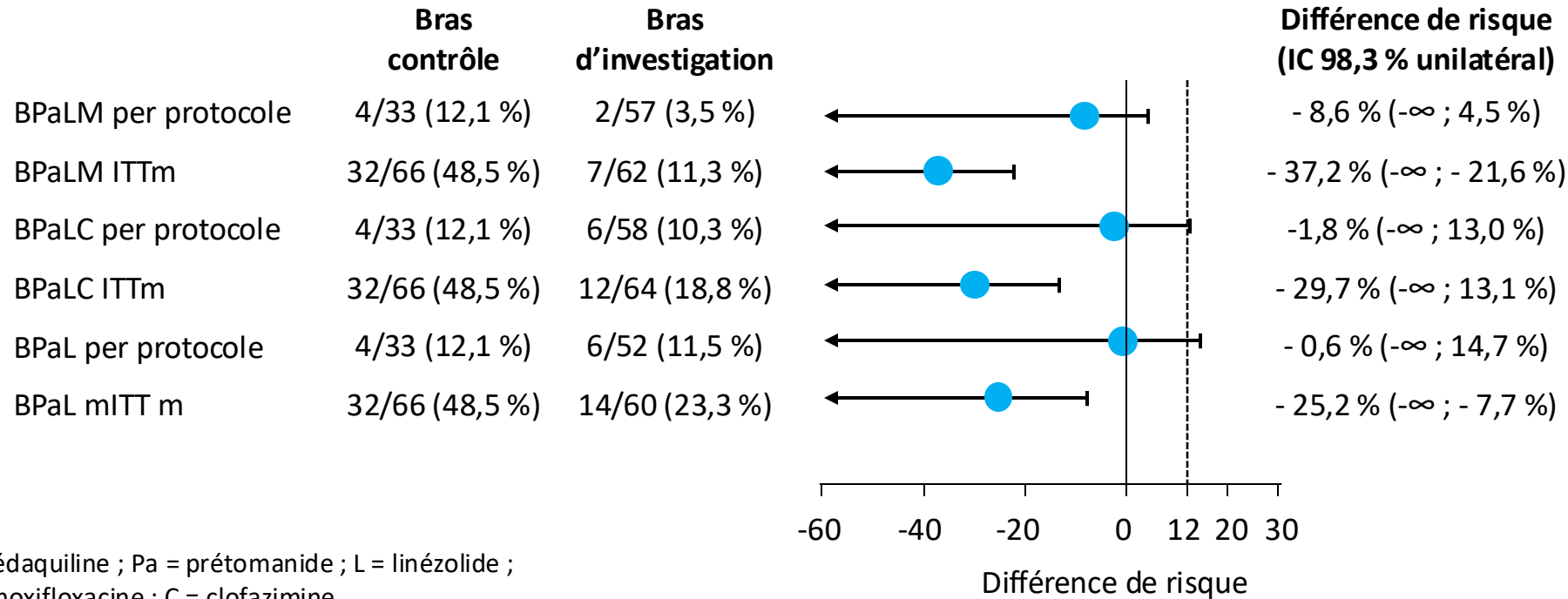


VIH+ = environ 23 % des patients inclus

- 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

Evolution défavorable à S72



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

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

ZeNix : Linezolid Optimization Trial

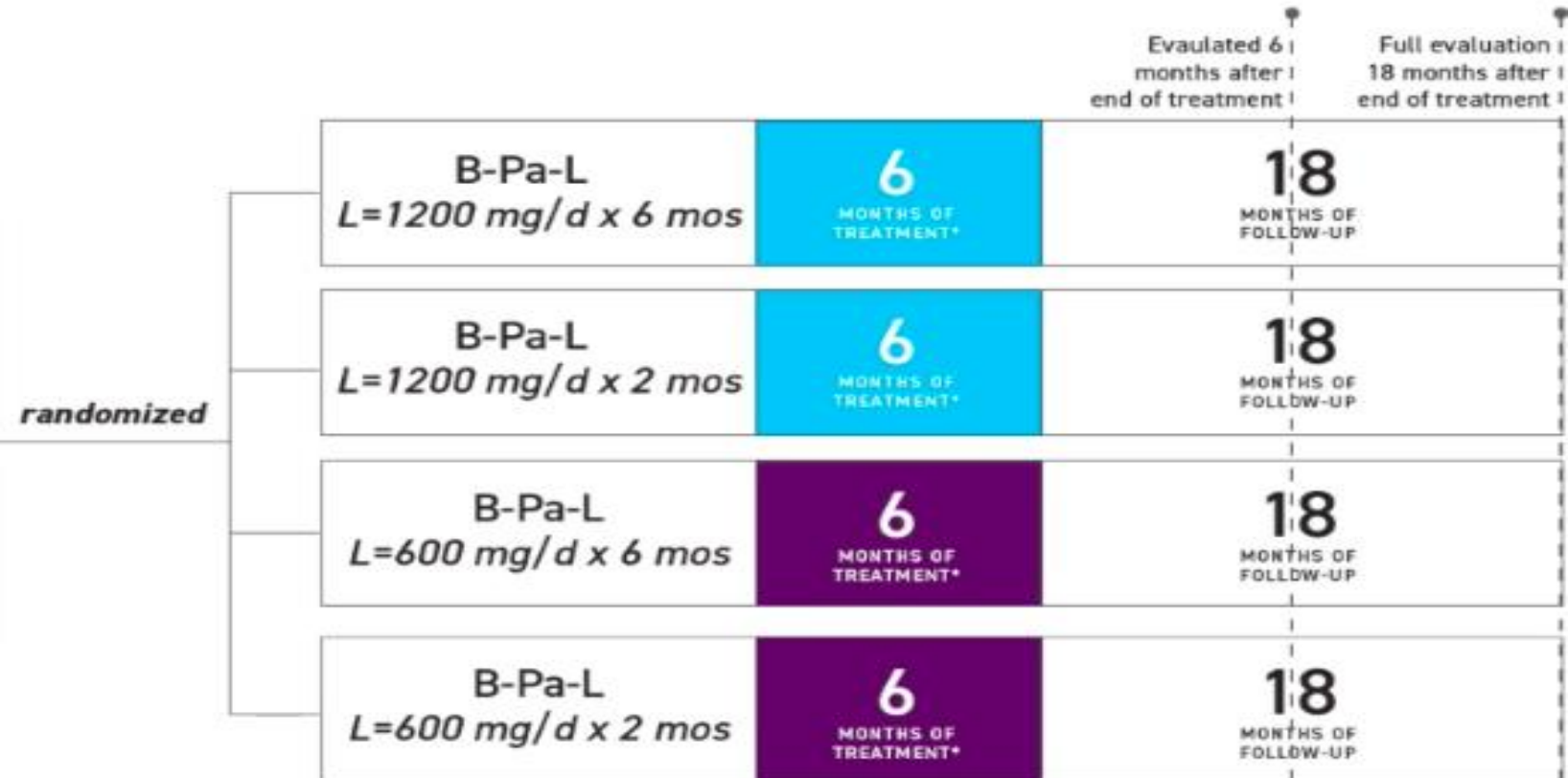
ZeNix : phase III

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

Afrique du Sud, Russie, Géorgie,
Moldavie

BK XDR ou échec/intolérance MDR
→ TTT pdt 6M avec doses variables
selon 4 bras

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

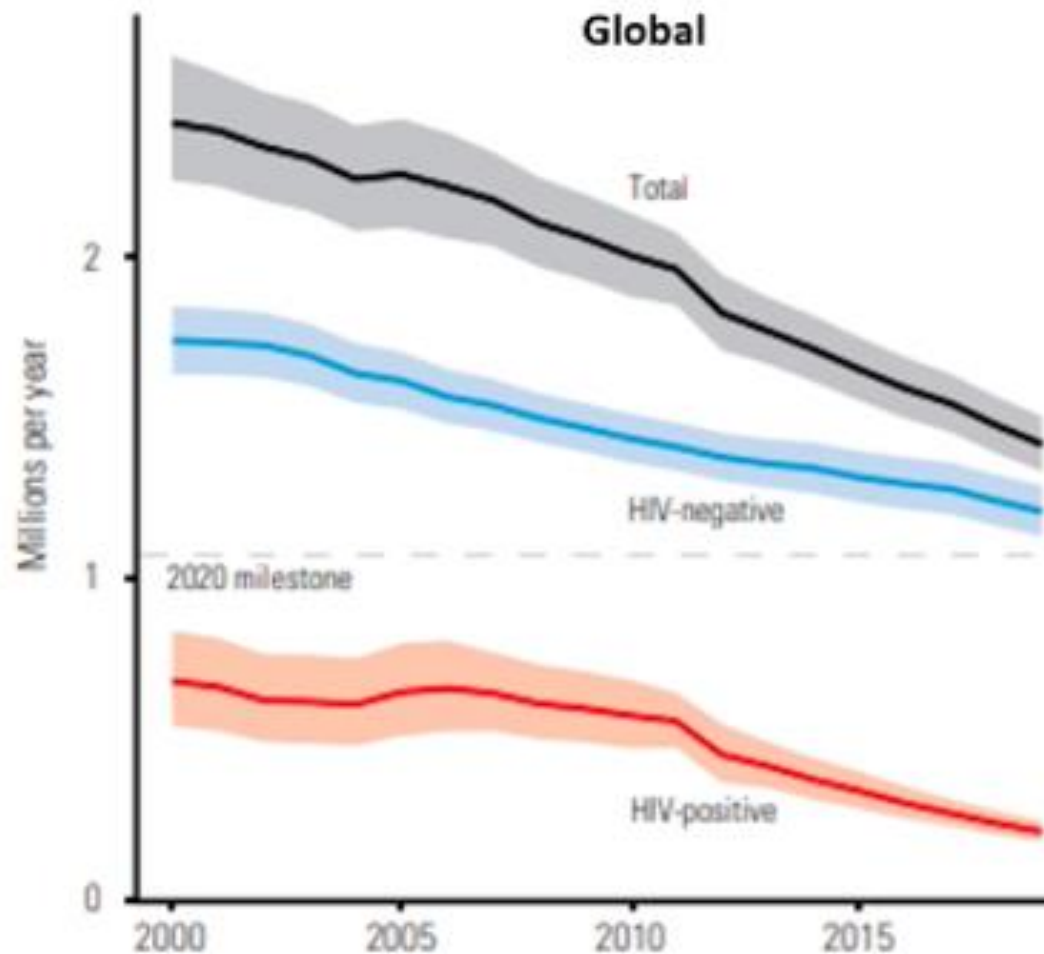
† Pre-2021 WHO Definitions of XDR-TB and Pre-XDR-TB

ZeNix : Linezolid Optimization Trial

MDR-TB = 26,5 %, Pré-XR = 47 %, XR = 41,4 %

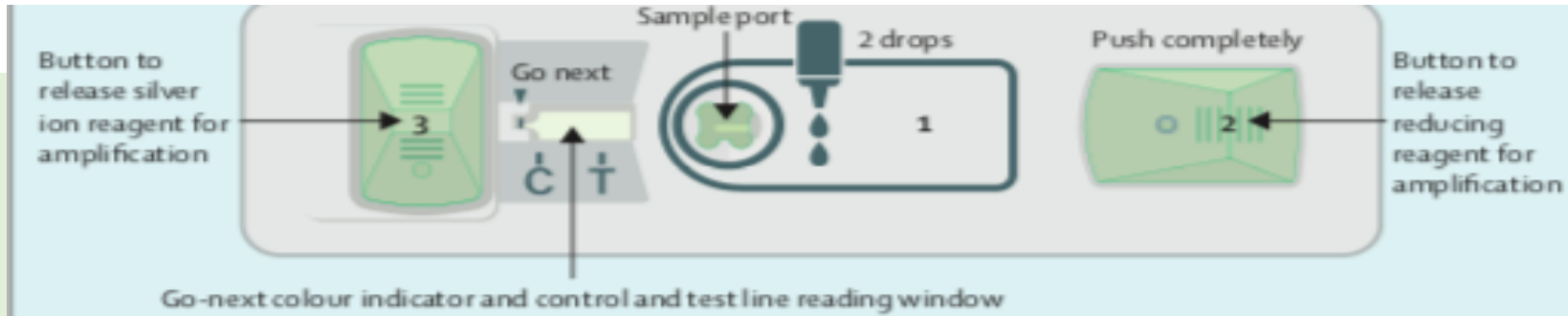
ZeNix N=181	Efficacité	Neuropathie	Myélo- suppression	Modification, interruption
1200L6M (n=45)	93%	38%	29%	51%
1200L2M (n=46)	89%	24%	15%	28%
600L6M (n=45)	91%	24%	13%	13%
600L2M (n=45)	84%	13%	16%	13%

TB & HIV



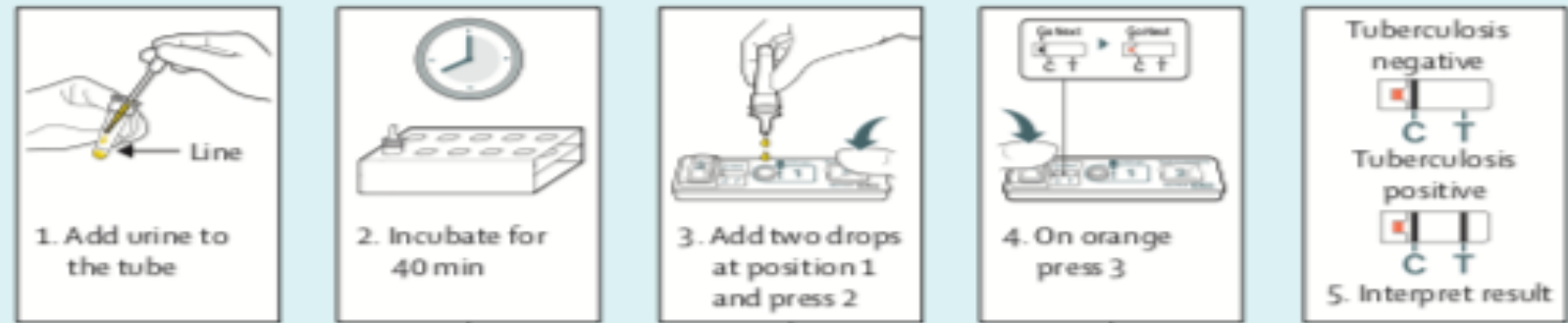
GLOBAL
TUBERCULOSIS
REPORT
2020

Fujilam : en pratique

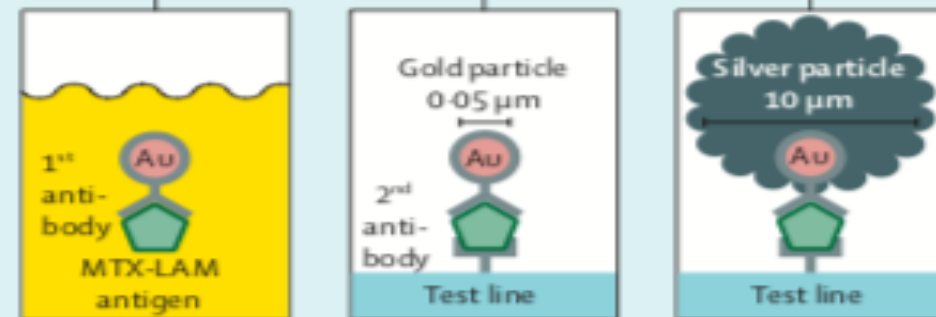


Tuberculosis test procedure

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

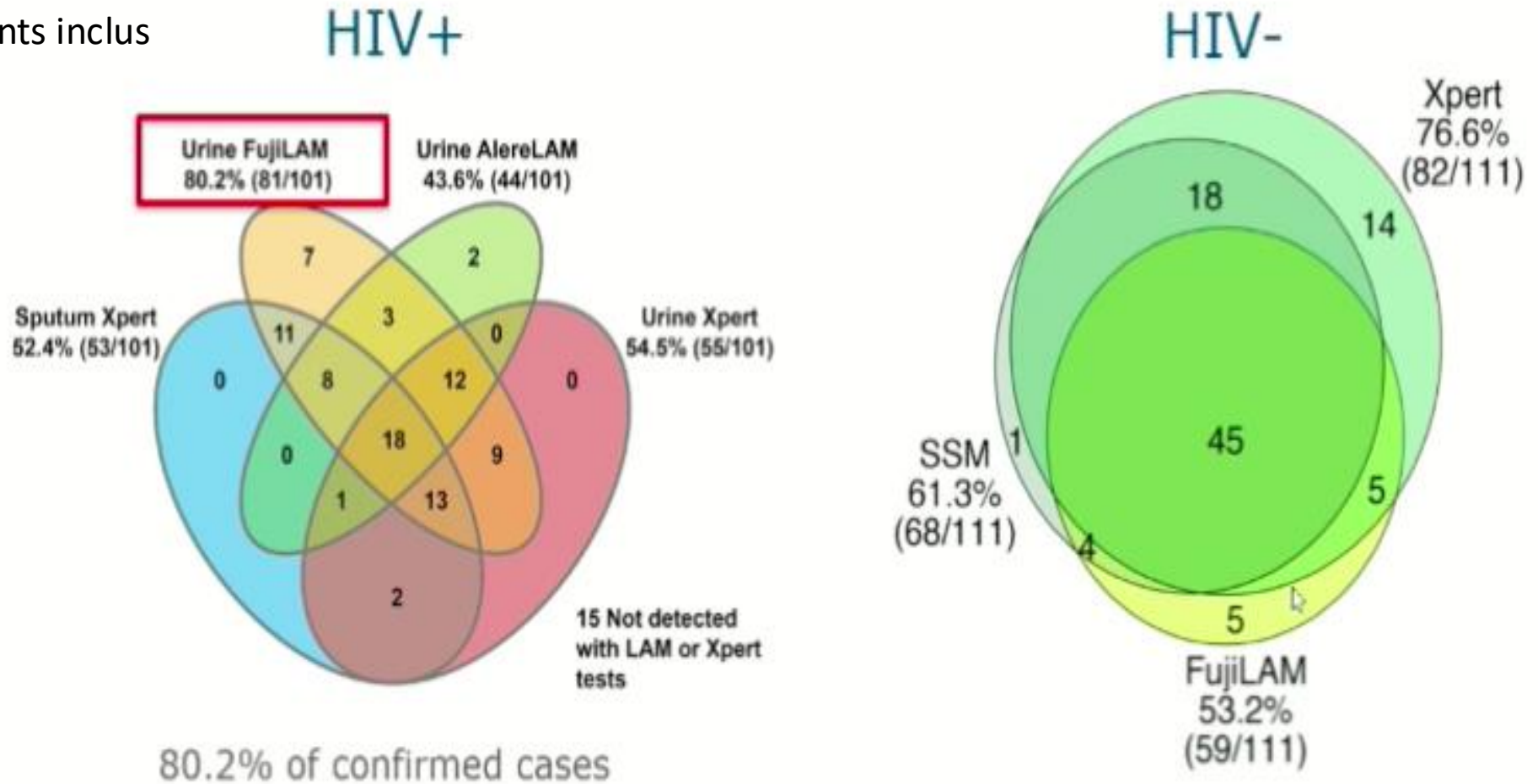
Silver formation around the Au particle amplifies band intensity

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

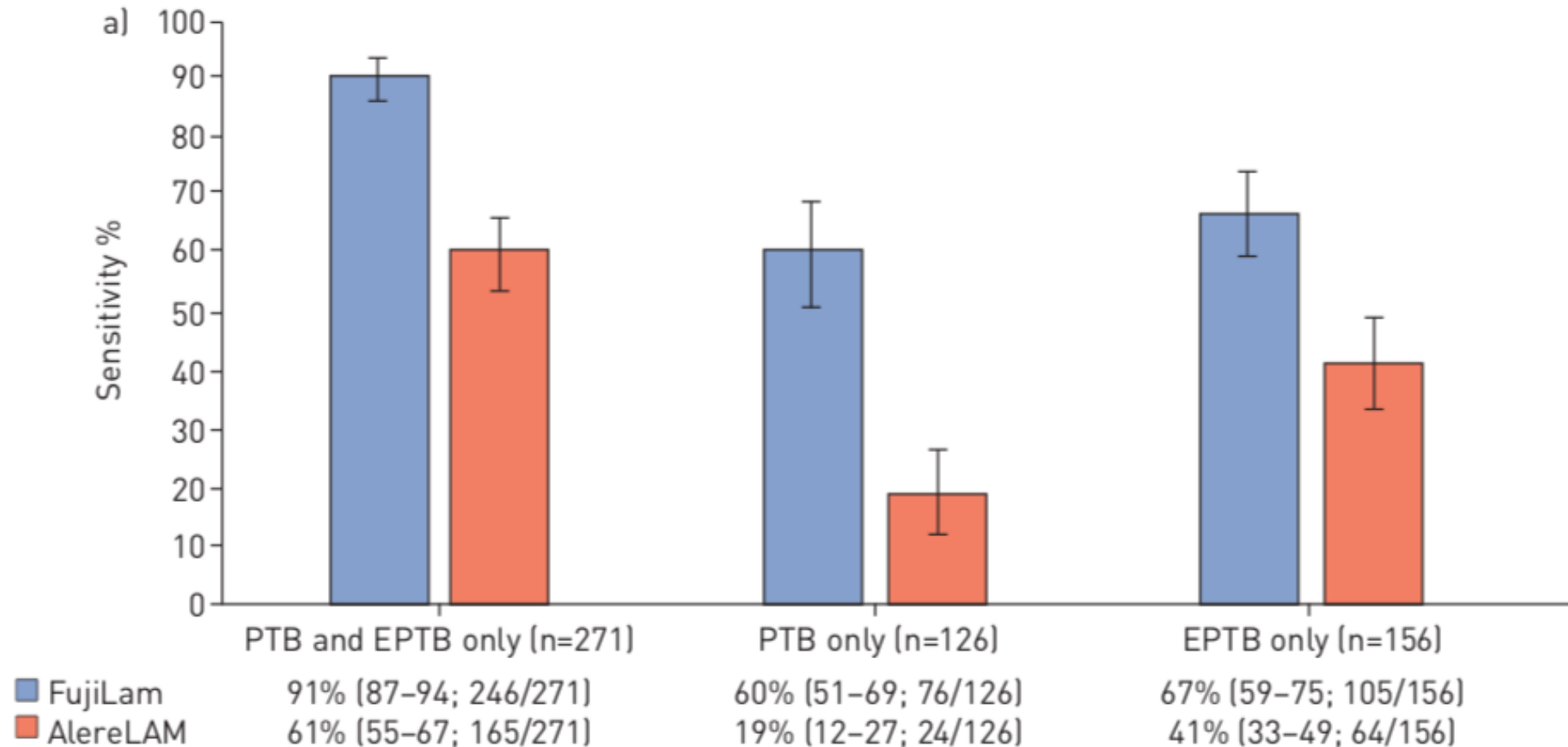
[Lancet Infect Dis. 2019 Aug; 19\(8\): 852-861.](#)

Fujilam : rendement selon statut VIH

983 patients inclus



FujiLam : rendement selon atteinte chez VIH+



Traitement pour tous: bénéfiques individuels

- **Critères d'inclusion** : adultes HIV + > 500 CD4/mm³
Traitement ARV immédiat

VS`

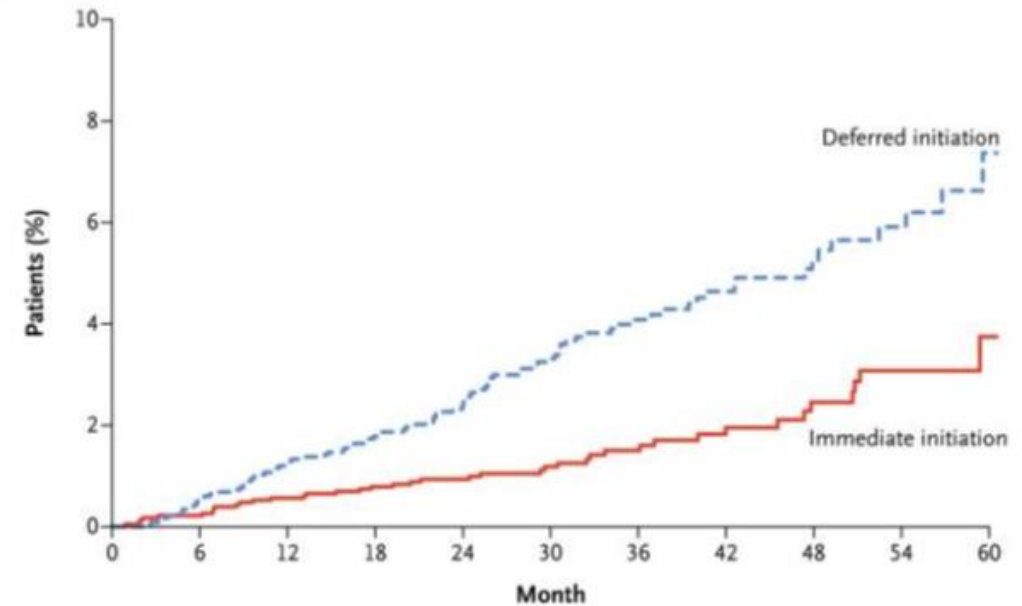
Traitement ARV différé (en médiane 3 ans) si :

CD4 <350/mm³ ou stade SIDA ou autres

(ex : grossesse)

- **Critère de jugement principal composite** : évènement grave attribuable au VIH ou non (dont le décès toute cause)
- 4685 patients suivis pendant une médiane de 3 ans

A Time to First Primary Event



No. at Risk

Immediate initiation	2326	2302	2279	2163	1801	1437	1031	757	541	336	110
Deferred initiation	2359	2326	2281	2135	1803	1417	1021	729	520	334	103

Estimated Percentage

Immediate initiation		0.2	0.6	0.8	0.9	1.2	1.5	2.0	2.5	3.1	3.7
Deferred initiation		0.5	1.2	1.8	2.4	3.3	4.1	4.6	5.3	5.9	7.4

Randomized Controlled Trial > N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):795-807.

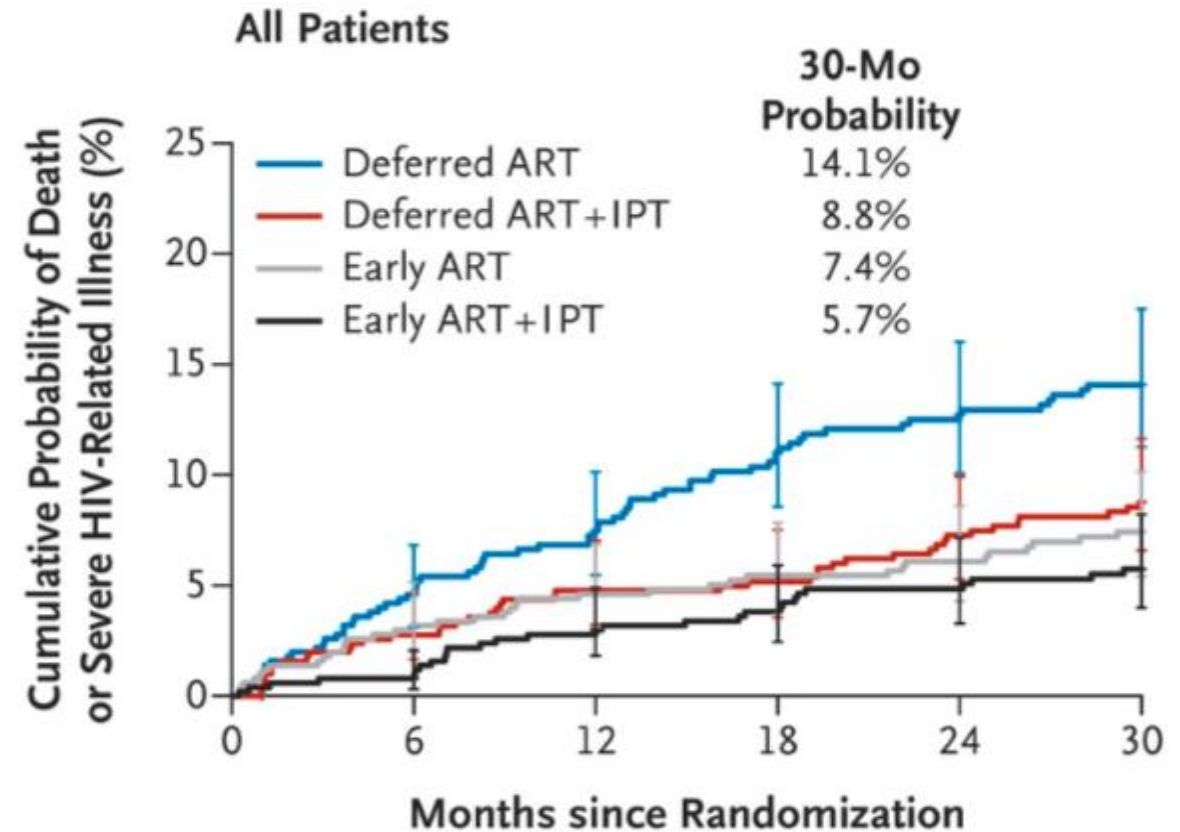
doi: 10.1056/NEJMoa1506816. Epub 2015 Jul 20.

Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection

INSIGHT START Study Group; Jens D Lundgren, Abdel G Babiker, Fred Gordin, Sean Emery,

Traitement pour tous: bénéfices individuels

- **Critères d'inclusion** : VIH-1, CD4+ >800 /mm³ sans critères de traitement immédiat
- **4 groupes**:
 - ARV différés,
 - ARV différés + Isoniazide,
 - ARV immédiats,
 - ARV immédiats + Isoniazide
- **Critère de jugement principal composite** : SIDA, cancer, infection bactérienne invasive, mort de toute cause à 30 mois



No. at Risk

Deferred ART	511	473	448	418	400	366
Deferred ART+IPT	512	489	473	459	440	419
Early ART	515	481	463	452	432	403
Early ART+IPT	518	501	478	459	445	418

Randomized Controlled Trial > N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):808-22.
doi: 10.1056/NEJMoa1507198. Epub 2015 Jul 20.

A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa

TEMPRANO ANRS 12136 Study Group; Christine Danel, Raoul Moh, Delphine Gabillard,

Traitement pour tous : bénéfices individuels

- Au décours de la publication de ces 2 essais :
 - EACS et OMS publient en 2015 de nouvelles recommandations
 - "toute personne infectée par le VIH devrait commencer le traitement antirétroviral le plus tôt possible après le diagnostic"

Recommendations EACS 2024

	Initiation of ART
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
- TB meningitis	ART should be delayed for 4 weeks, but can be initiated within the first 2 weeks in PLWH with TB meningitis and CD4 < 50 (100) cells/ μ L

Recommendations EACS 2024

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
Treatment	
<p>In general, OI-IRIS resolve within a few weeks with continuation of specific treatment for the OI, without discontinuing ART and without anti-inflammatory treatment</p> <p>In cases where anti-inflammatory treatment is contemplated by the physician, corticosteroids or non-steroidal anti-inflammatory agents can be used. However, little or no data support their use or specific administration schedules in the specific conditions</p>	
TB-IRIS	Start of systemic corticosteroids is recommended (e.g., prednisone 1.5 mg/kg/day po for 2 weeks, then 0.75 mg/kg/day for 2 weeks)
Life-threatening CNS-IRIS:	
TB-meningitis	Prednisone (1.5 mg/kg/day po for 2 weeks, then tapering)
PML	Methylprednisolone (1 g/day iv for 3-5 days or dexamethasone 0.3 mg/kg/day iv for 3-5 days), then oral tapering

Recommendations EACS 2024

Disease	Drug	Dose ⁽¹⁾	Comments*
Susceptible <i>Mycobacterium tuberculosis</i>			
Initial phase	rifampicin + isoniazid (+ pyridoxine) + pyrazinamide + ethambutol	Weight based	Initial phase for 2 months. Possibility to omit ethambutol , if <i>M. tuberculosis</i> is known to be fully drug sensitive. Preventive steroid therapy may be considered to avoid IRIS, see IRIS section
Alternative Initial phase	rifabutin + isoniazid (+ pyridoxine) + pyrazinamide + ethambutol	Weight based	Initial phase for 2 months. Possibility to omit ethambutol , if <i>M. tuberculosis</i> is known to be fully drug sensitive
Continuation phase	rifampicin/rifabutin + isoniazid (+ pyridoxine)	Weight based	Total duration of therapy: 1. Pulmonary, drug susceptible TB: 6 months 2. Pulmonary TB & positive culture at 8 weeks of TB treatment: 9 months 3. Extrapulmonary TB with CNS involvement or disseminated TB: 9-12 months 4. Extrapulmonary TB with bone/joint involvement and in other sites: 6-9 months

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

ATYPIQUES : DIAGNOSTIC

- Diagnostic

Les recommandations de 2020 conservent l'avis des recommandations ATS de 2007

Clinique	Symptômes pulmonaires ou généraux
Radiologiques	Opacités nodulaires ou cavitaires, bronchiectasies avec multiples micronodules
Exclusion	Exclusion d'autres diagnostics
Microbiologie	Cultures des expectorations positives x 2 ou, Culture positive sur LBA ou, Histologie de biopsies transbronchiques ou pulmonaires

ATYPIQUES : MICROBIOLOGIE

- Bactéries de l'environnement
- Non strictement pathogènes
- MAC : 12 espèces dont *avium*, *intracellulare*, *chimaera*
- *Abscessus complex* dont *abscessus*, *bolletti*, *massiliense*

ATYPIQUES : GUIDELINES

Treatment of nontuberculous
mycobacterial pulmonary disease: an
official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical
practice guideline

ERS OFFICIAL DOCUMENTS
ATS/ERS/ESCMID/IDSA GUIDELINE

Charles L. Daley^{1,2,26}, Jonathan M. Iaccarino³, Christoph Lange^{4,5,6,7,26},
Emmanuelle Cambau^{8,26}, Richard J. Wallace Jr^{9,26}, Claire Andrejak^{10,11},

Espèces	Intérêt de la sensibilité in vitro	Niveaux de preuve
MAC	Macrolides, Amikacine	Faible
<i>M. kansasii</i>	Rifampicine +/- Isoniazide, Macrolides	Très faible
<i>M. xenopi</i>	? (Fluoroquinolones? Macrolides?)	NA
<i>M. abscessus</i>	Macrolides, Amikacine	Très faible

ATYPIQUES : TRAITEMENT

Treatment of nontuberculous
mycobacterial pulmonary disease: an
official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical
practice guideline

ERS OFFICIAL DOCUMENTS
ATS/ERS/ESCMID/IDSA GUIDELINE

Charles L. Daley^{1,2,26}, Jonathan M. Iaccarino³, Christoph Lange^{4,5,6,7,26},
Emmanuelle Cambau^{8,26}, Richard J. Wallace Jr^{9,26}, Claire Andrejak^{10,11},

Espèces	Molécules	Modalités	Bonus
MAC	Rifampicine + Ethambutol + Azithromycine > Clarithromicine,	Possible 3 x/S* 12 mois après conversion	Amiklin ou Streptomycine IV si sévère +/- ALIS
<i>M. kansasii</i>	Rifampicine + Ethambutol + INH ou macrolides	Possible 3 x /S*, durée 12 mois	Moxifloxacine si R ou E2
<i>M. xenopi</i>	Rifampicine + Ethambutol + Clarithro ou Moxifloxacine	Durée 12 mois après conversion	Amiklin ou Streptomycine IV si sévère
<i>M. abscessus</i>	Macrolides en polychimiothérapie		Avis infectio ++

Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis

Youngmok Park¹, Eun Hye Lee¹, Inkyung Jung², Goeun Park² and Young Ae Kang^{1*} 

- Méta-analyse : 9 études
- 319 patients : 73% femmes, 52% formes fibro-cavitaires
- **Mortalité à 1 an : 10%**
- **Conversion des cultures des expectorations : 21% (95% CI, 14–30%)**



**Nous recrutons au CLAT de Tourcoing :
Faites de la pub 😊 !**

Merci pour votre écoute