

Tuberculose : quoi de neuf en 2025 ?

Yousra Kherabi

SPLIF

Hôpital Bichat-Claude Bernard – Université de Paris Cité (Paris, France)

L'essentiel

- Epidémiologie de la TB dans le monde et en Afrique : point flash
- Quelques nouvelles ressources précieuses pour la TB sensible
- TB résistante :
 - De nouvelles définitions de résistance validées en 2021 (OMS)
 - De nouvelles recommandations de traitement (OMS)
 - De nouveaux défis : résistance, implémentation, XDR-TB

FLASH EPIDEMIOLOGIE

En 2023

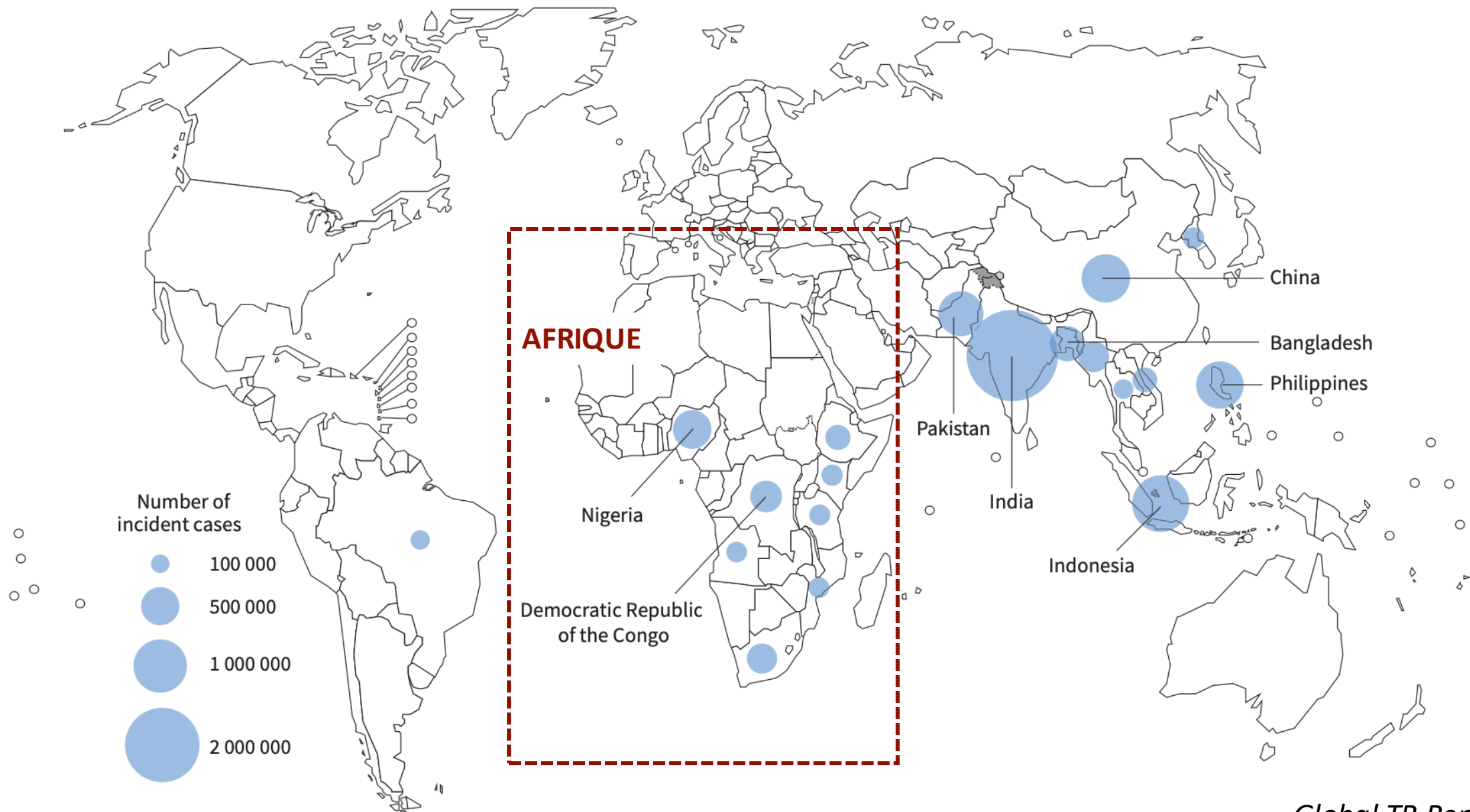
Nouveaux CAS de TB dans le monde

10.8 MILLIONS

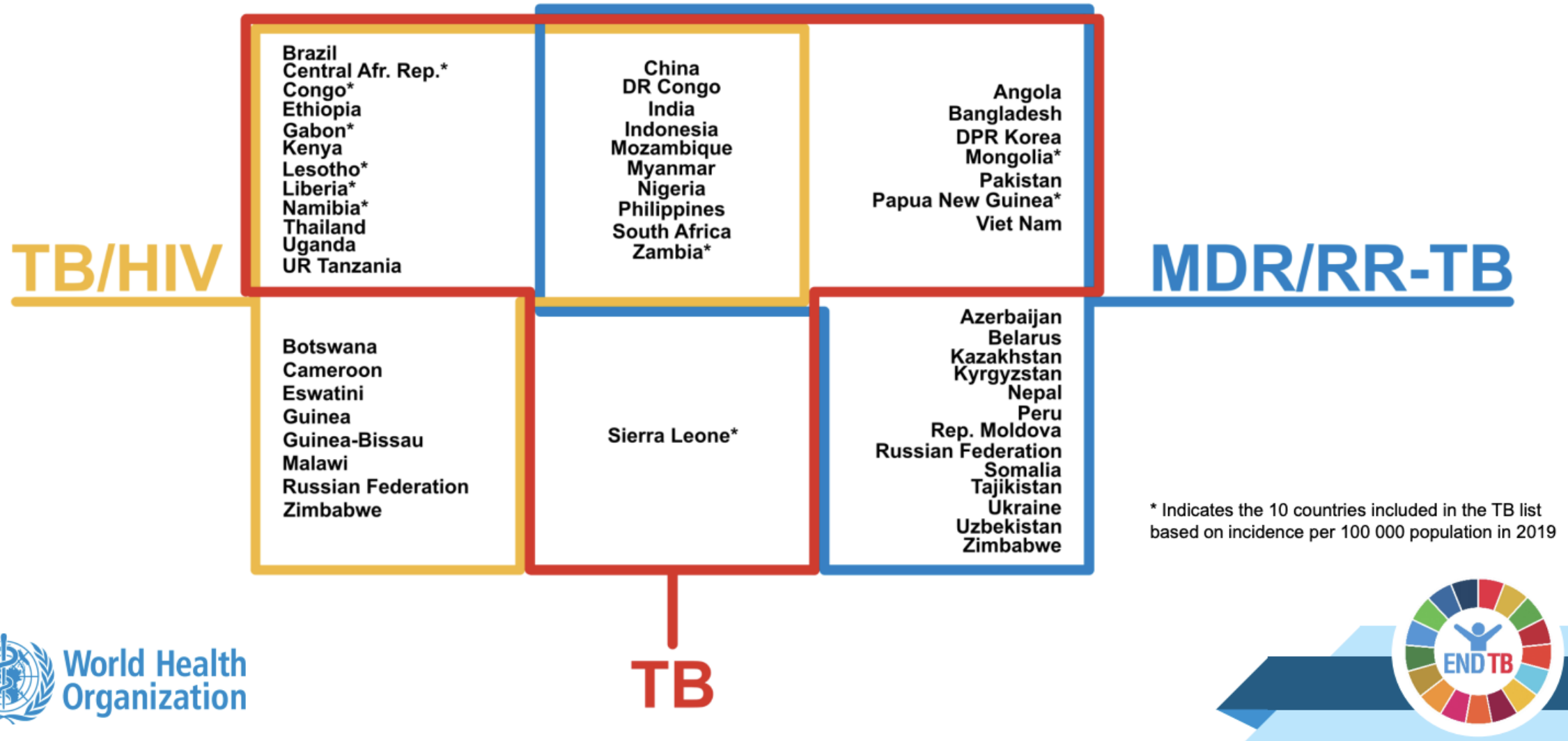
MESSAGE

PIC HISTORIQUE

8 pays concentrent 2/3 des cas incidents de TB



Fardeau de la TB, TB/VIH, TB résistante



Mais beaucoup de progrès...

**Baisse du nombre de décès de – 42% depuis 2015 :
région OMS avec la plus belle baisse**

Nouveautés sur la tuberculose sensible

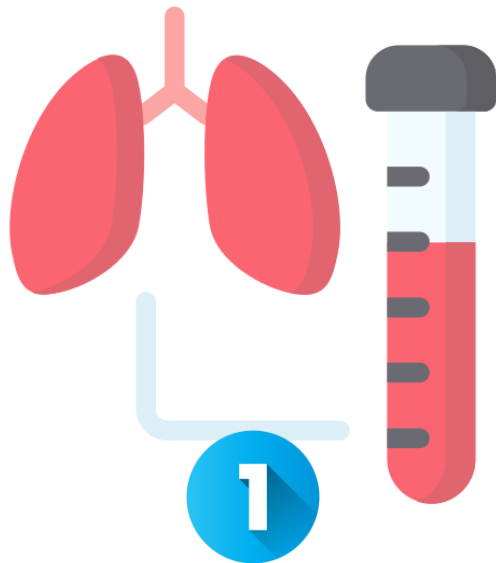
Scoops des nouvelles recommandations
SPILF/SPLF
(en attente de publication)



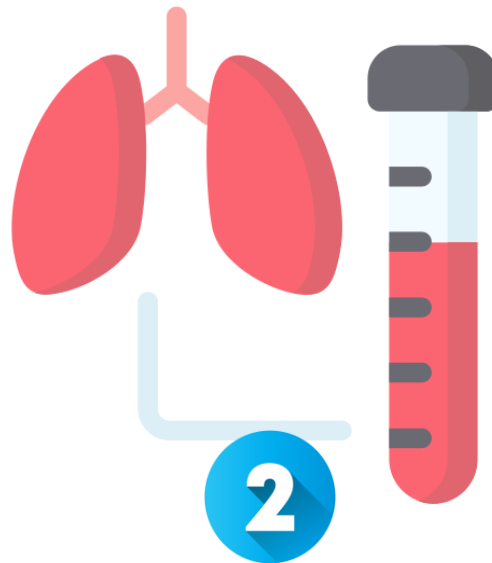
Quelle stratégie diagnostique adopter devant une suspicion de tuberculose maladie ?



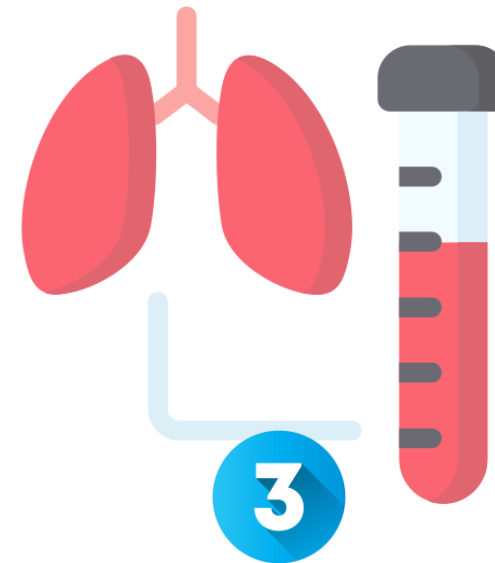
Avant les nouvelles recommandations



J1 à jeun



J2 à jeun



J3 à jeun

Quelle stratégie diagnostique adopter devant une suspicion de tuberculose maladie ?



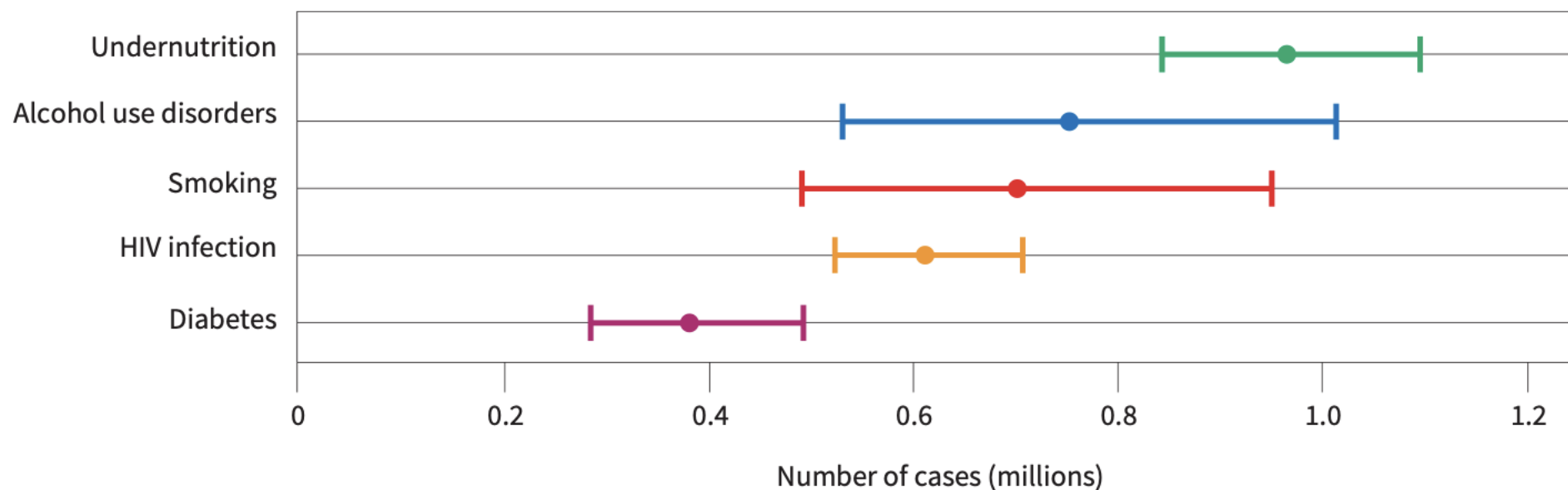
Avec les nouvelles recommandations

- 2 prélèvements d'expectoration
- Au moins 3 mL non salivaire
- Réaliser les 2 prélèvements le même jour
- Le premier pouvant être réalisé le matin à jeun **ou pas**

Ca repose sur quoi ?

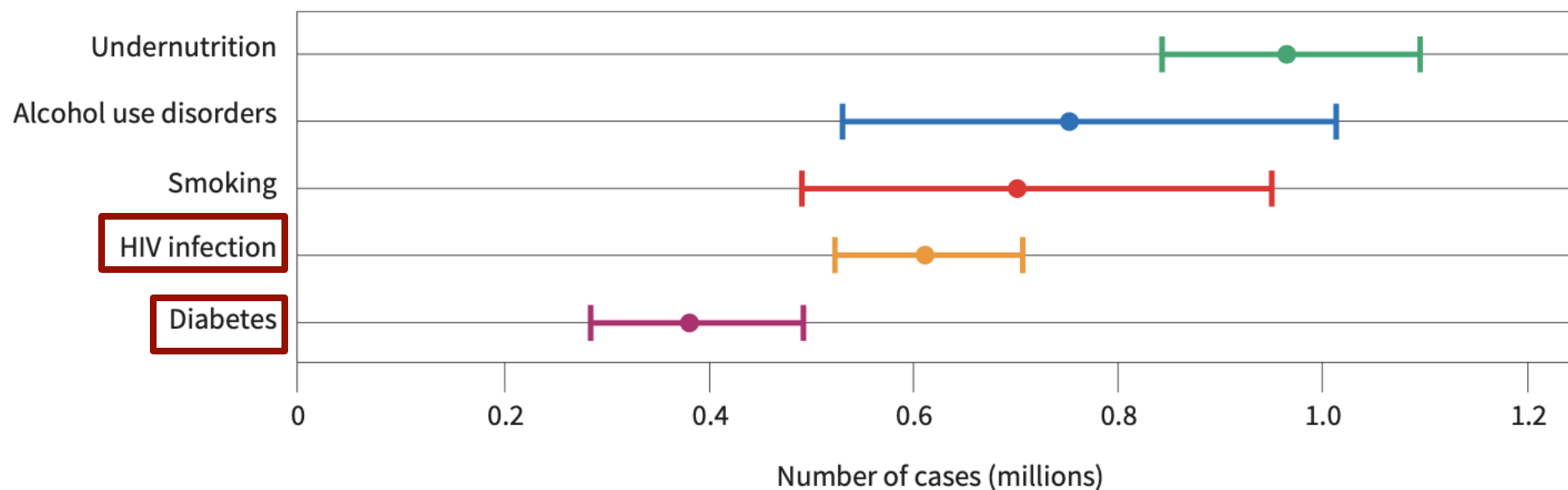
- **L'apport du 3^e crachat à un rendement supplémentaire de sensibilité limité, 2 à 7 % selon les études** (Mase 2007, Gressens 2021, Maitre 2021, Chiang 2023)
- **Les prélèvements de crachats pour recherche de BK peuvent se faire sur un jour plutôt que sur plusieurs jours** (Brown 2007, Davies 2017, Gressens 2021)
- **Le BK crachat le matin à jeun n'a pas de rendement supérieur au crachat spontané dans la journée** (Datta 2017, Murphy 2017)

5 facteurs de risque de TB à rechercher





Rechercher systématiquement VIH et diabète



Deux papiers à ne pas rater cette année

Tout le best of TB en 1 papier



A Year in Review on Tuberculosis and Non-tuberculous Mycobacteria Disease: A 2025 Update for Clinicians and Scientists

Lange et al. 2025



Nouveaux-nés d'une mère infectée par le BK

THE LANCET

Child & Adolescent Health

REVIEW · Volume 8, Issue 5, P369-378, May 2024

Management of the infant born to a mother with tuberculosis: a systematic review and consensus practice guideline

[Nadia Hasan, MBBS^{a,b}](#) · [Prof Clare Nourse, MD^{a,c}](#) · [Prof H Simon Schaaf, MD^d](#) · [Prof Adrie Bekker, PhD^d](#) · [Marian Loveday, PhD^e](#) · [Betina M Alcântara Gabardo, PhD^{f,g}](#) · et al. [Show more](#)

Pourquoi c'est important de parler de la
tuberculose résistante aujourd'hui?

Liste OMS des pathogènes prioritaires sur le plan de l'antibiorésistance

Mise à jour de Juin 2024

Priority 1: CRITICAL

- Enterobacterales, carbapenem-resistant
- Enterobacterales, third generation cephalosporin-resistant
- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- *Mycobacterium tuberculosis*, rifampicin-resistant

Priority 2: HIGH

- *Salmonella* Typhi, fluoroquinolone-resistant
- *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistant
- *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- Non-typhoidal *Salmonella*, fluoroquinolone-resistant
- *Neisseria gonorrhoeae*, third-generation cephalosporin, and/or fluoroquinolone-resistant
- *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant

Priority 3: MEDIUM

- Group A Streptococci, macrolide-resistant
- *Streptococcus pneumoniae*, macrolide-resistant
- *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
- Group B Streptococci, penicillin-resistant

Liste OMS des pathogènes prioritaires sur le plan de l'antibiorésistance

Mise à jour de Juin 2024

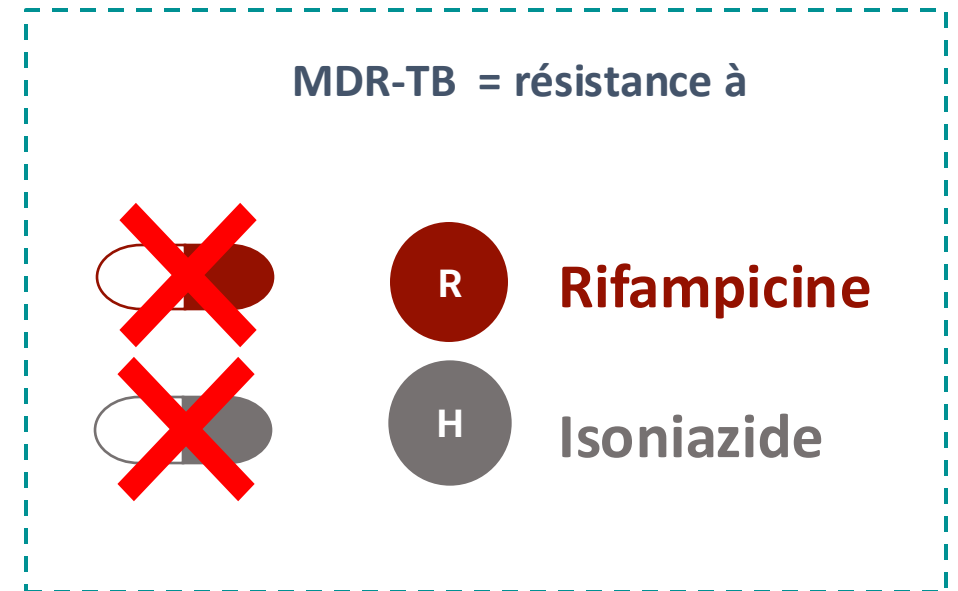
PRIORITE DE NIVEAU 1 : CRITIQUE

- Enterobacterales, carbapenem-resistant
- Enterobacterales, third generation cephalosporin-resistant
- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- *Mycobacterium tuberculosis*, rifampicin-resistant

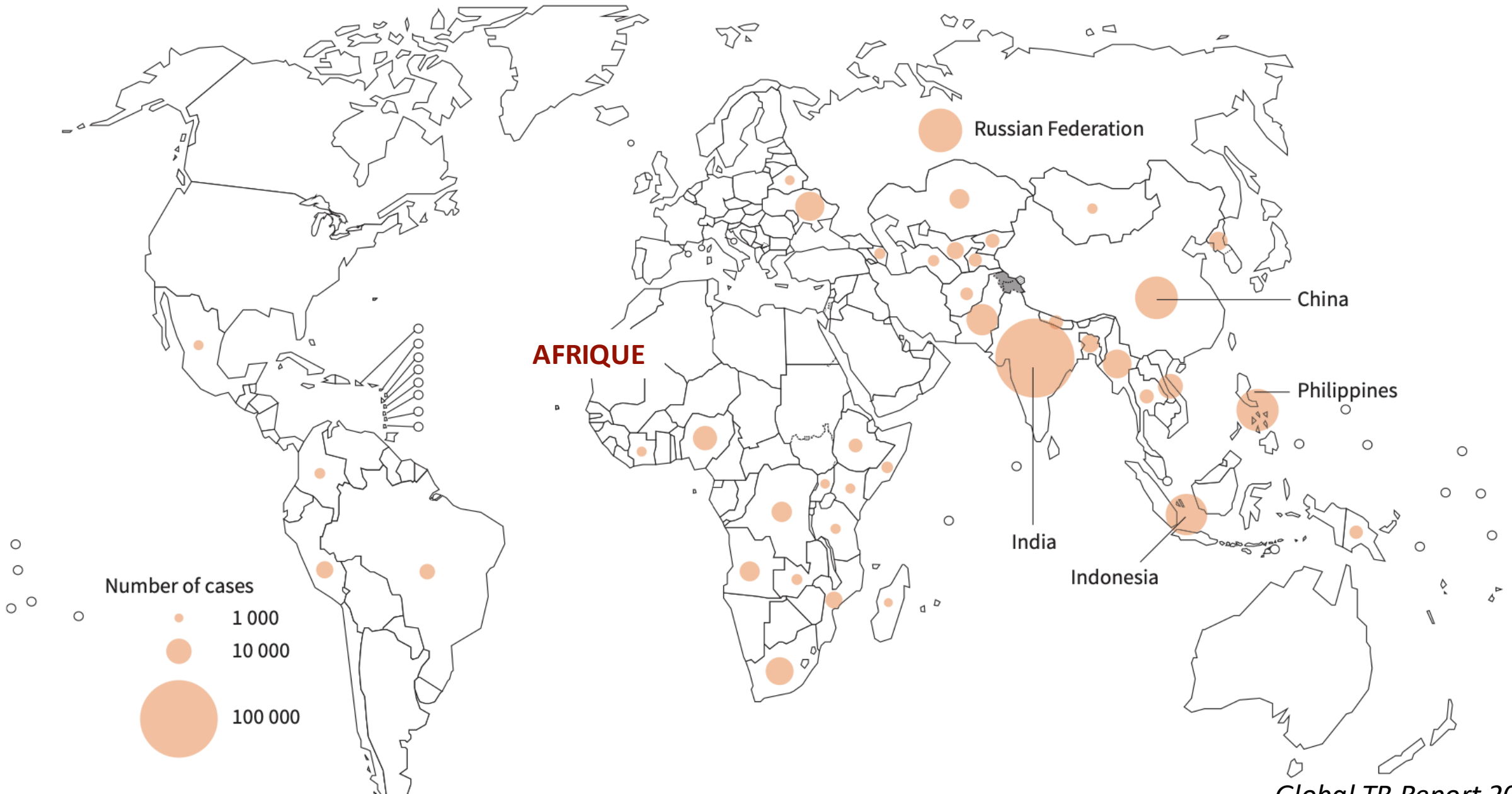
En 2023

CAS de TB	MORTS de TB
10.8 M	1.3 M

RR/MDR-TB
0.4 M



5 pays concentrent plus de 50% des cas incidents de RR/MDR-TB

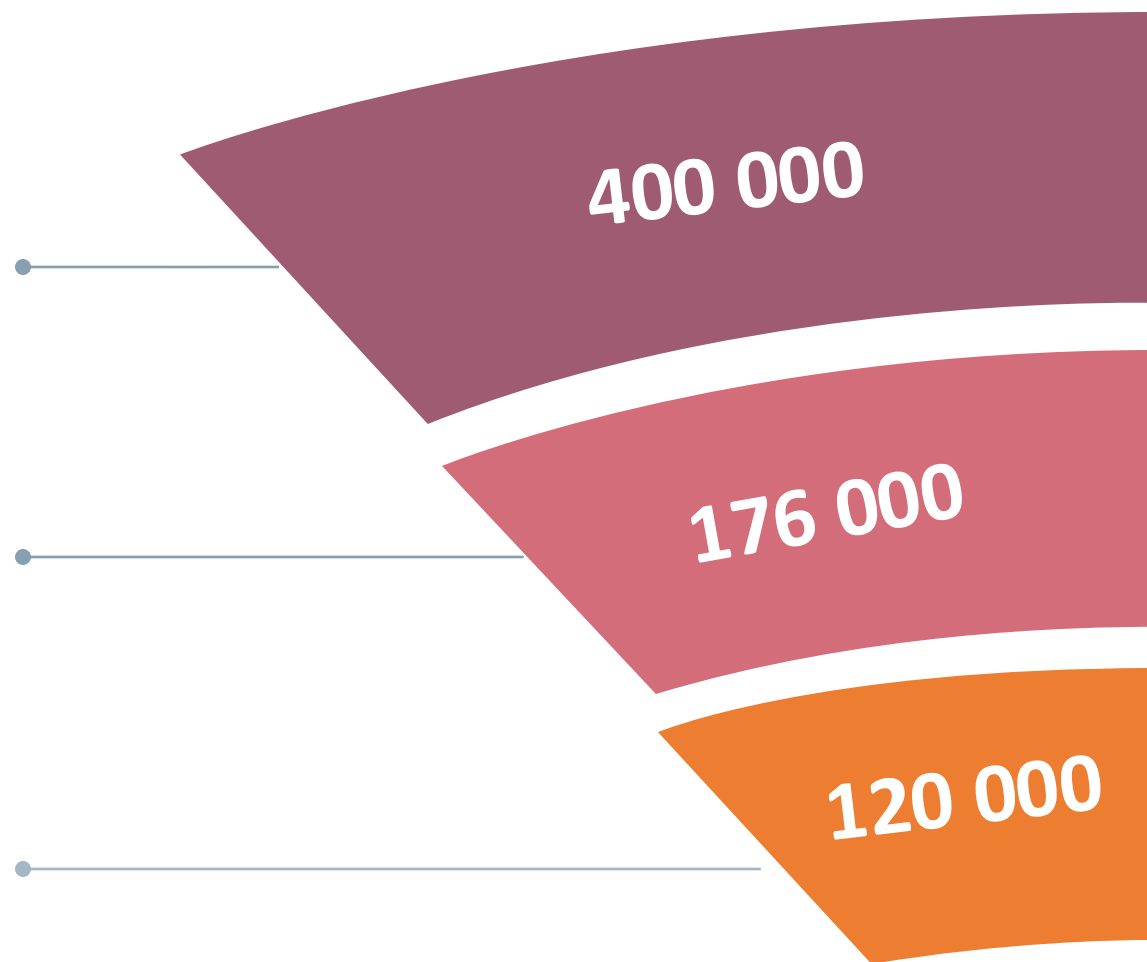


En 2023

En 2022, les cas de RR/MDR-TB

44 % des RR/MDR-TB sont traitées

Parmi les cas traités, 68% sont guéris



**OMS 2021 :
DE NOUVELLES DEFINITIONS DE LA
TB RESISTANTE**

Tuberculose résistante

- Tuberculose multi-résistante (MDR-TB) :
résistance isoniazide + rifampicine
- Molécule de secours : fluoroquinolones (FQ)
 - Voie orale
 - Efficace



Tuberculose résistante en 2021

RR/MDR-TB + FQ-résistance



Officiellement « PreXDR »

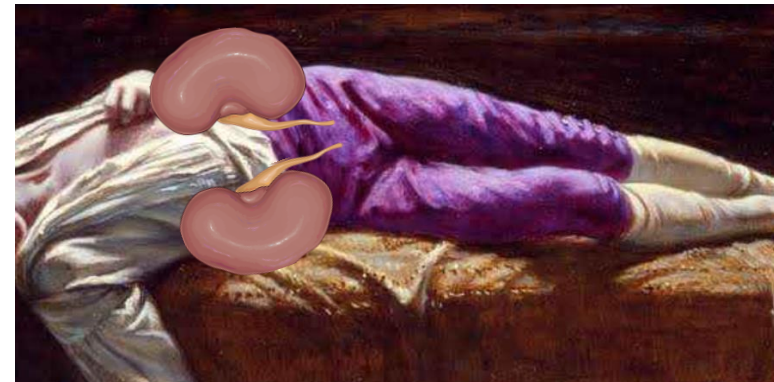
Tuberculose et résistances

XDR avant 2021

XDR-TB = RR/MDR + FQ-R

+

Résistance aux **SLI**



Tuberculose et résistances

XDR avant 2021

XDR-TB = Pre-XDR-TB

+

Résistance aux **SLI**



Molécules nouvelles ou repositionnées

Depuis 2006 : **linézolide**



Depuis 2011 : **bédaquiline**



Plus efficaces, moins toxiques, par voie orale

Tuberculose et résistances

XDR avant 2021

XDR-TB = Pre-XDR-TB

+

Résistance aux **SLI**



Groups and steps	Medicine and abbreviation	
Group A: Include all three medicines	Levofloxacin <i>or</i> moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline ^{b,c}	Bdq
	Linezolid ^d	Lzd
Group B: Add one or both medicines	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine <i>or</i> terizidone	Cs Trd
Group C: Add to complete the regimen, and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol	E
	Delamanid ^{c,e}	Dlm
	Pyrazinamide ^f	Z
	Imipenem-cilastatin <i>or</i> meropenem ^g	Ipm-Cln Mpm
	Amikacin (or streptomycin) ^h	Am (S)
	Ethionamide <i>or</i> prothionamide ⁱ	Eto Pto
	<i>P</i> -aminosalicylic acid ⁱ	PAS



Tuberculose et résistances

XDR avant 2021

XDR-TB = Pre-XDR-TB

+

Résistance aux **SLI**



XDR depuis 2021

XDR-TB = Pre-XDR-TB

+

Résistance au **linézolide**

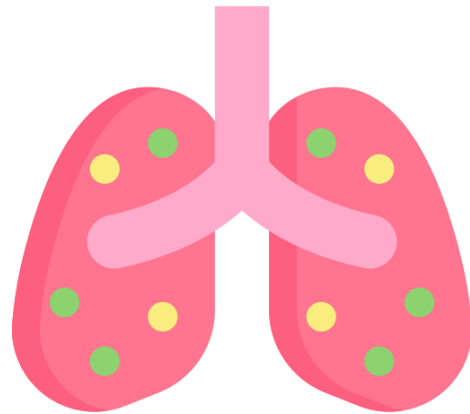


Et/ou

Résistance à la **bédaquiline**



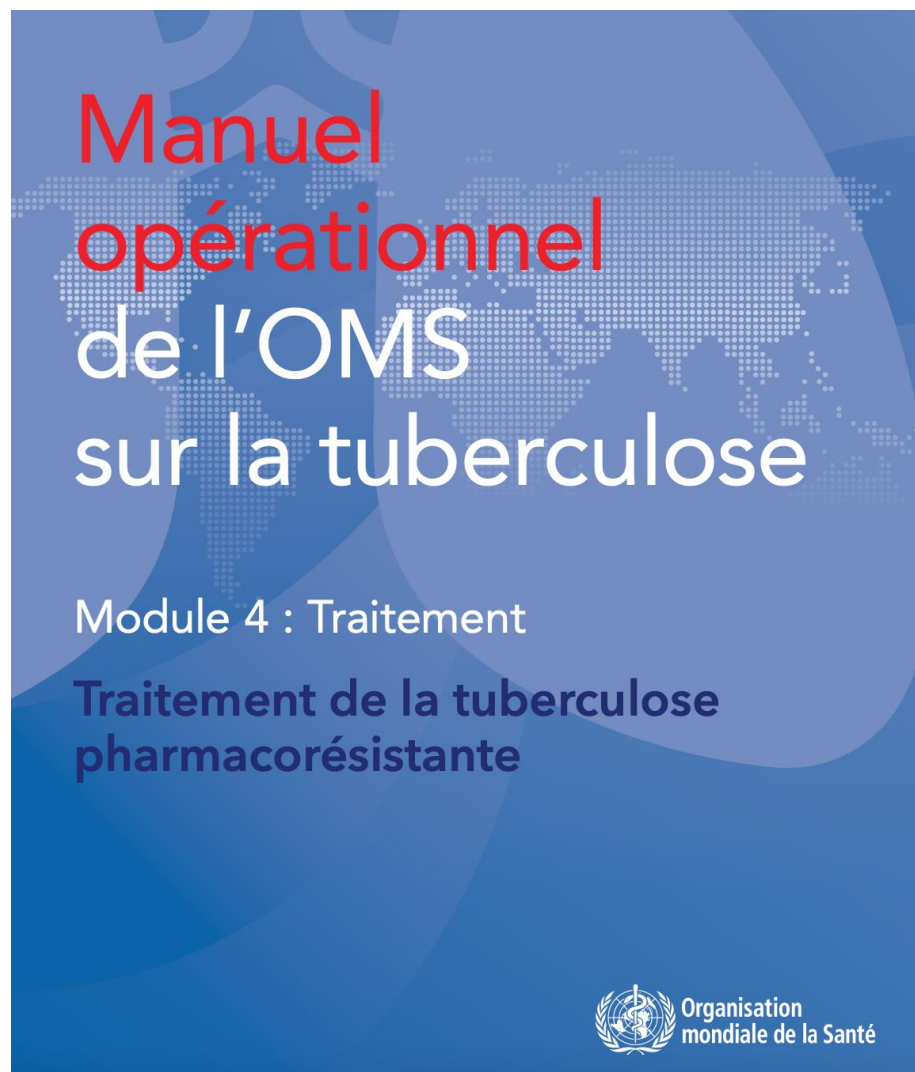
DE NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT PAR L'OMS 2022 – 2024



AVANT 2022

- Traitements longs :
 - 9-12 mois en médiane pour MDR-TB
 - 18 mois en médiane pour PreXDR-TB
 - 18 à 24 mois en médiane pour la XDR-TB
- Traitement compliqués (injectables), effets secondaires très fréquents

EN 2022 : MISE A JOUR DES RECOMMANDATIONS



OMS – 2022 : MDR-TB et PREXDR-TB

**REVOLUTION :
TRAITEMENT ORAL COURT**



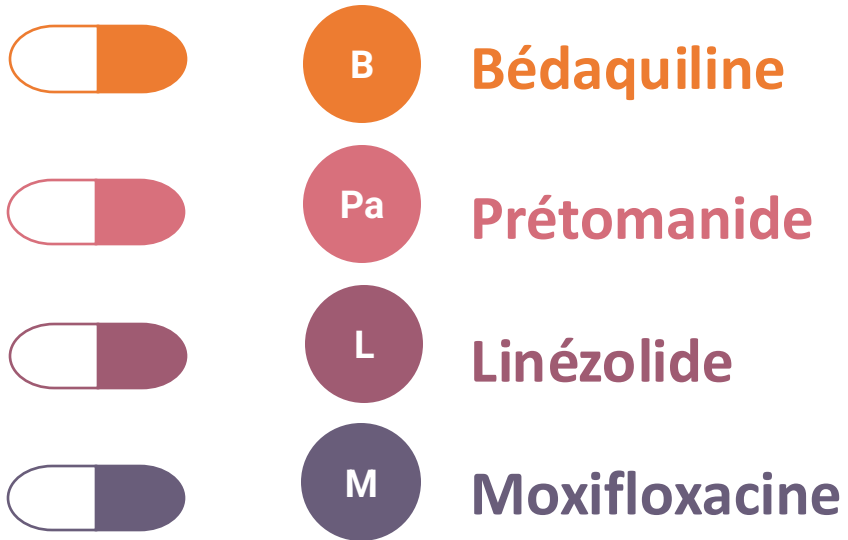
3 essais cliniques

Nix-TB trial (Conradie, NEJM 2020) : BPaL 6 mois

ZeNix-TB trial (Conradie, NEJM 2022) : BPaL 6 mois

TB-Practecal (Nyang'wa, NEJM 2022) : BPaLM 6 mois

OMS – 2022 : MDR-TB



DUREE : 6 MOIS

3 essais cliniques

Nix-TB trial (Conradie, NEJM 2020) : BPaL 6 mois

ZeNix-TB trial (Conradie, NEJM 2022) : BPaL 6 mois

TB-Practecal (Nyang'wa, NEJM 2022) : BPaLM 6 mois

OMS – 2022 : PreXDR-TB



DUREE : 6 MOIS

3 essais cliniques

Nix-TB trial (Conradie, NEJM 2020) : BPaL 6 mois

ZeNix-TB trial (Conradie, NEJM 2022) : BPaL 6 mois

TB-Practecal (Nyang'wa, NEJM 2022) : BPaLM 6 mois

PROBLEME



Bédaquiline



Prétomanide



Linézolide



Moxifloxacine

***Risques incertains dans les populations
exclues des essais cliniques***



Femme enceinte



Femme allaitante



Enfant de < 14 ans





**World Health
Organization**

Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis

Rapid communication

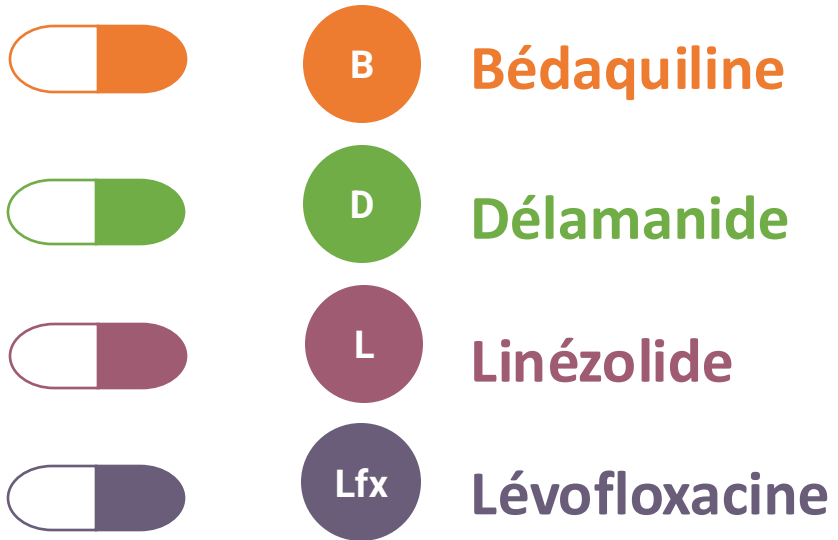
June 2024

D'autres régimes de 6 mois ne
contenant pas de



Prétomanide

OMS – 2024 : MDR-TB



1 essai clinique

BEAT-TB (Padmapriyadarsini, CID 2023)



OMS – 2024 : PreXDR-TB



Bédaquiline



Délamanide



Linézolide



Clofazimine

DUREE : 6 MOIS

1 essai clinique

BEAT-TB (Padmapriyadarsini, CID 2023)



D'autres régimes de 9 mois ne
contenant pas de



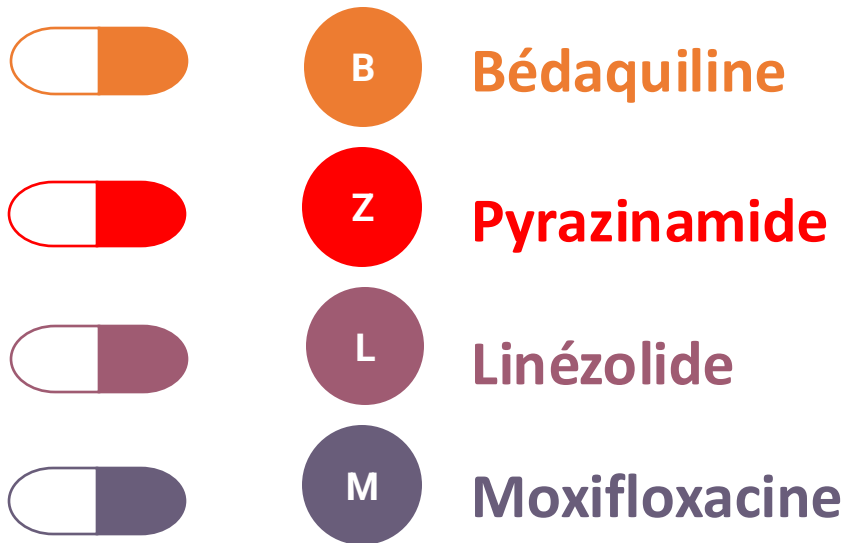
Prétomanide

OMS – 2024 : MDR-TB

1 essai clinique

EndTB – NEJM 2025

OMS – 2024 : MDR-TB

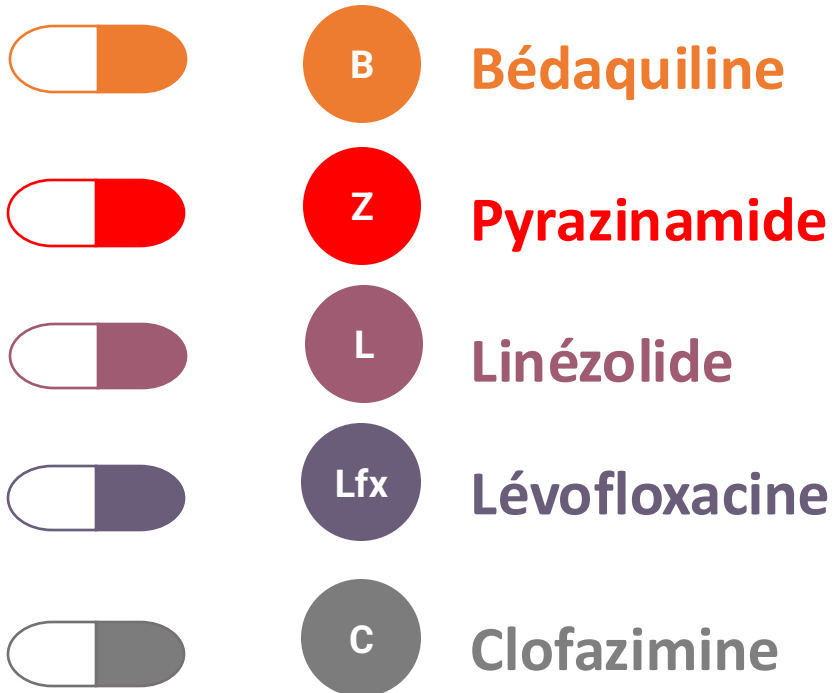


DUREE : 9 MOIS

1 essai clinique

EndTB – NEJM 2025

OMS – 2024 : MDR-TB

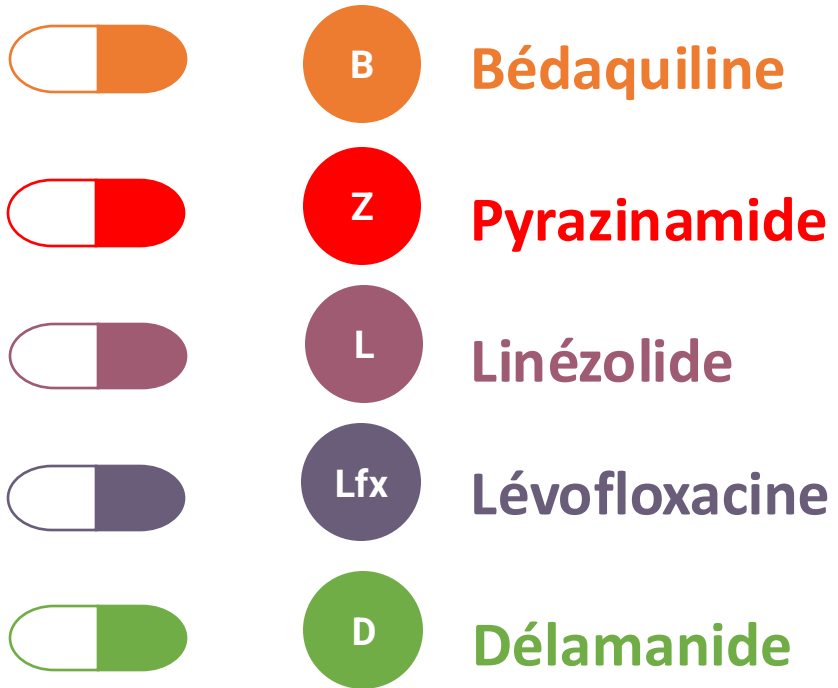


DUREE : 9 MOIS

1 essai clinique

EndTB – NEJM 2025

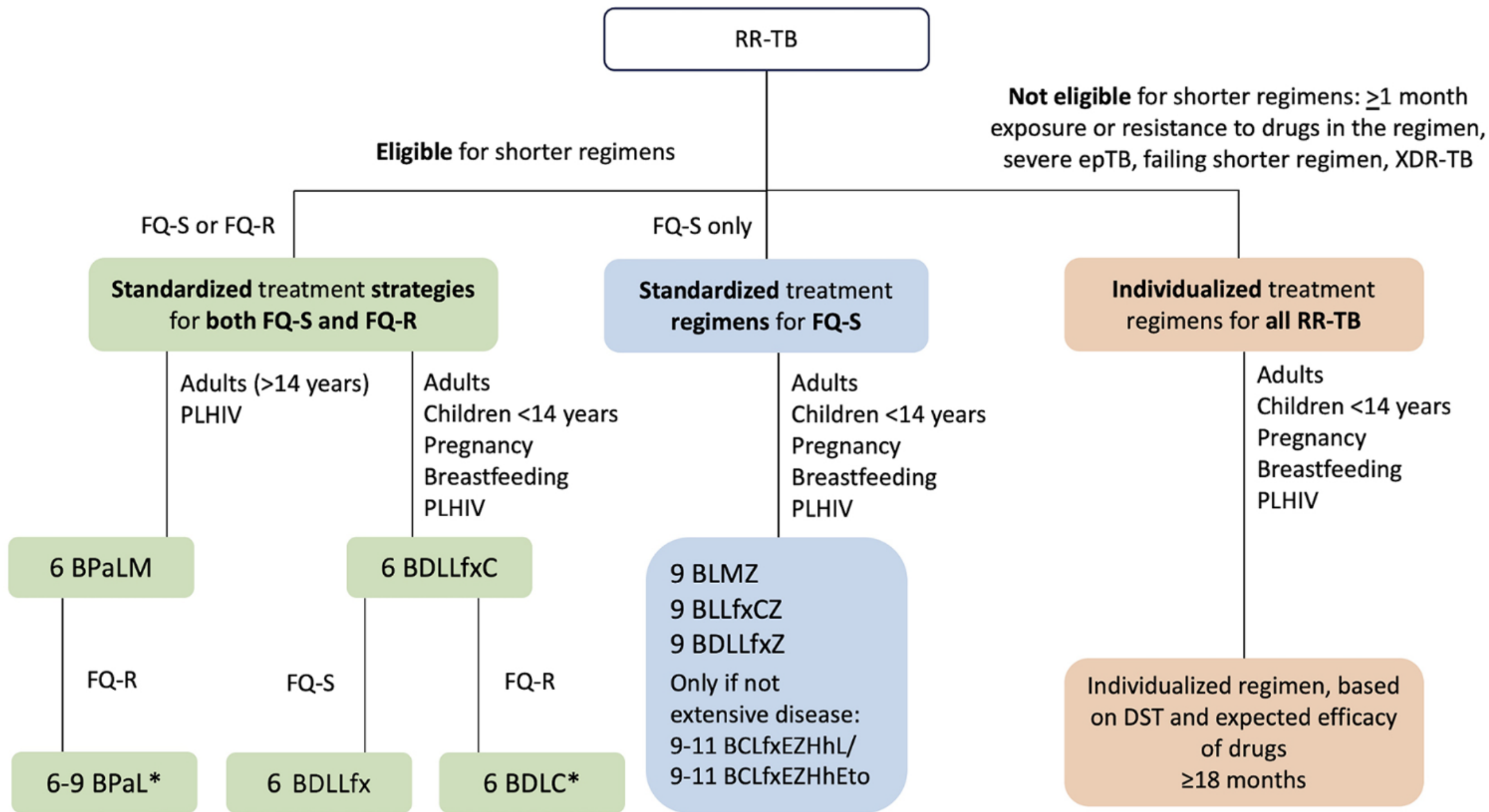
OMS – 2024 : MDR-TB



DUREE : 9 MOIS

1 essai clinique

EndTB – NEJM 2025



Mais pourquoi recommander des régimes de 9 mois quand on recommande déjà des régimes de 6 mois ?

Pourquoi recommander des régimes de 9 mois quand on a des régimes de 6 mois ?



S'adapter aux différents profils de résistance : proposer un maximum de combinaisons « on the shelf » pour un traitement « sur-mesure » en fonction des résistances de la souche de chaque patient

Défi majeur

Emergence de la résistance à plusieurs molécules clefs



Emergence de la résistance à la bédaquiline

Bedaquiline resistance in patients with drug-resistant tuberculosis in Cape Town, South Africa: a retrospective longitudinal cohort study

Brigitta Derendinger, Anzaan Dippenaar*, Margaretha de Vos*, Stella Huo, Rencia Alberts, Rebecca Tadokera, Jason Limberis, Frik Sirgel, Tania Dolby, Claudia Spies, Anja Reuter, Megan Folkerts, Christopher Allender, Darrin Lemmer, Annelies Van Rie, Sebastien Gagneux, Leen Rigouts, Julian te Riele, Keertan Dheda, David M Engelthaler, Robin Warren, John Metcalfe, Helen Cox, Grant Theron*

47 % des patients avec échec de traitement par bédaquiline ont acquis une résistance à la bédaquiline

Emergence de la résistance aux autres molécules : le prétomanide



International Journal of Antimicrobial Agents

Volume 62, Issue 4, October 2023, 106953



Review

Pretomanid resistance: An update on emergence, mechanisms and relevance for clinical practice

Thi Van Anh Nguyen^{a†}, Quang Huy Nguyen^{a†}, Tran Nam Tien Nguyen^b, Richard M. Anthony^c,
Dinh Hoa Vu^b, Jan-Willem C. Alffenaar^{d e f}  

Emergence de la résistance aux autres molécules : le prétomanide

LETTER TO THE EDITOR · Volume 86, Issue 5, P520-524, May 2023

 Download Full Issue

Pretomanid-resistant tuberculosis

[Niklas Koehler](#) · [Sönke Andres](#) · [Matthias Merker](#) · ... · [Stefan Niemann](#) · [Florian P. Maurer](#) · [Christoph Lange](#)  

... [Show more](#)

Emergence de la résistance aux autres molécules : le délamanide

Clinical Infectious Diseases

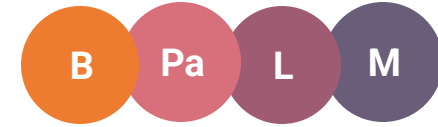
REVIEW ARTICLE



Delamanid Resistance: Update and Clinical Management

Thi Van Anh Nguyen,^{1,2} Richard M. Anthony,³ Thi Thu Huyen Cao,⁴ Anne-Laure Bañuls,^{2,5} Van Anh Thi Nguyen,⁶ Dinh Hoa Vu,⁴ Nhung Viet Nguyen,⁷ and Jan-Willem C. Alffenaar^{8,9,10}

Transmission ++ de la résistance à



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Transmission as a Key Driver of Resistance to the New Tuberculosis Drugs

Analyse génomique de > 81 000 souches

- Malgré l'introduction récente de BPaL(M)
- Au moins 27 pays sur 4 continents touchés par la résistance à au moins un des composants
- $\frac{1}{4}$ de ces souches résistantes à BPaLM sont fortement liées entre elles génotypiquement

Pourquoi recommander des régimes de 9 mois quand on a des régimes de 6 mois ?

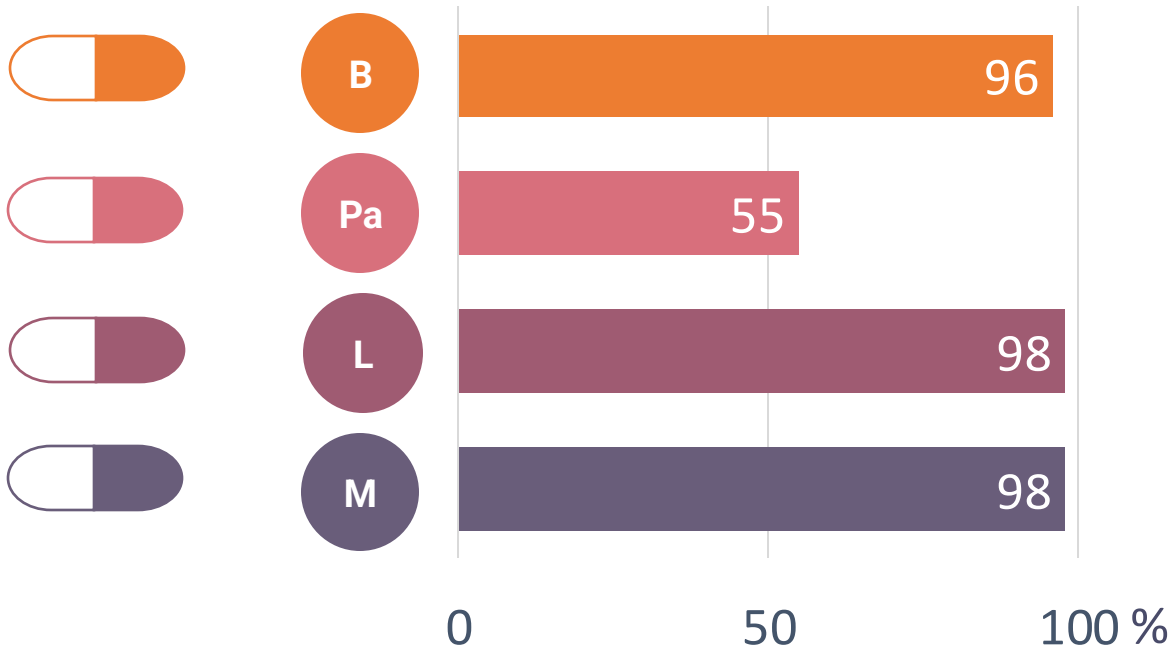
- 1 S'adapter aux différents profils de résistance
- 2 **S'adapter aux problèmes d'implémentation : en fonction du pays où vous êtes, vous n'avez pas accès à toutes les molécules / à l'antibiogramme**

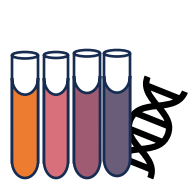
Availability of drugs and DST for regimen in Europe

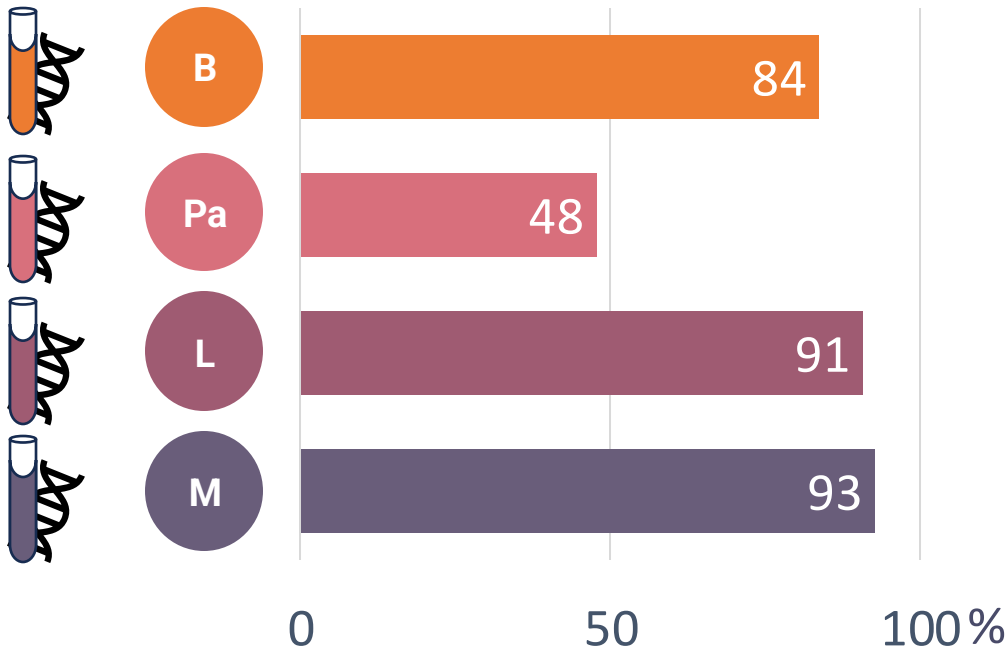
A study including  TBnet representatives from 44/54 countries of the WHO Europe region

Günther CMI 2024

 **52%** of participating countries have access to all the drugs



 **48%** have access to DST for all the drugs



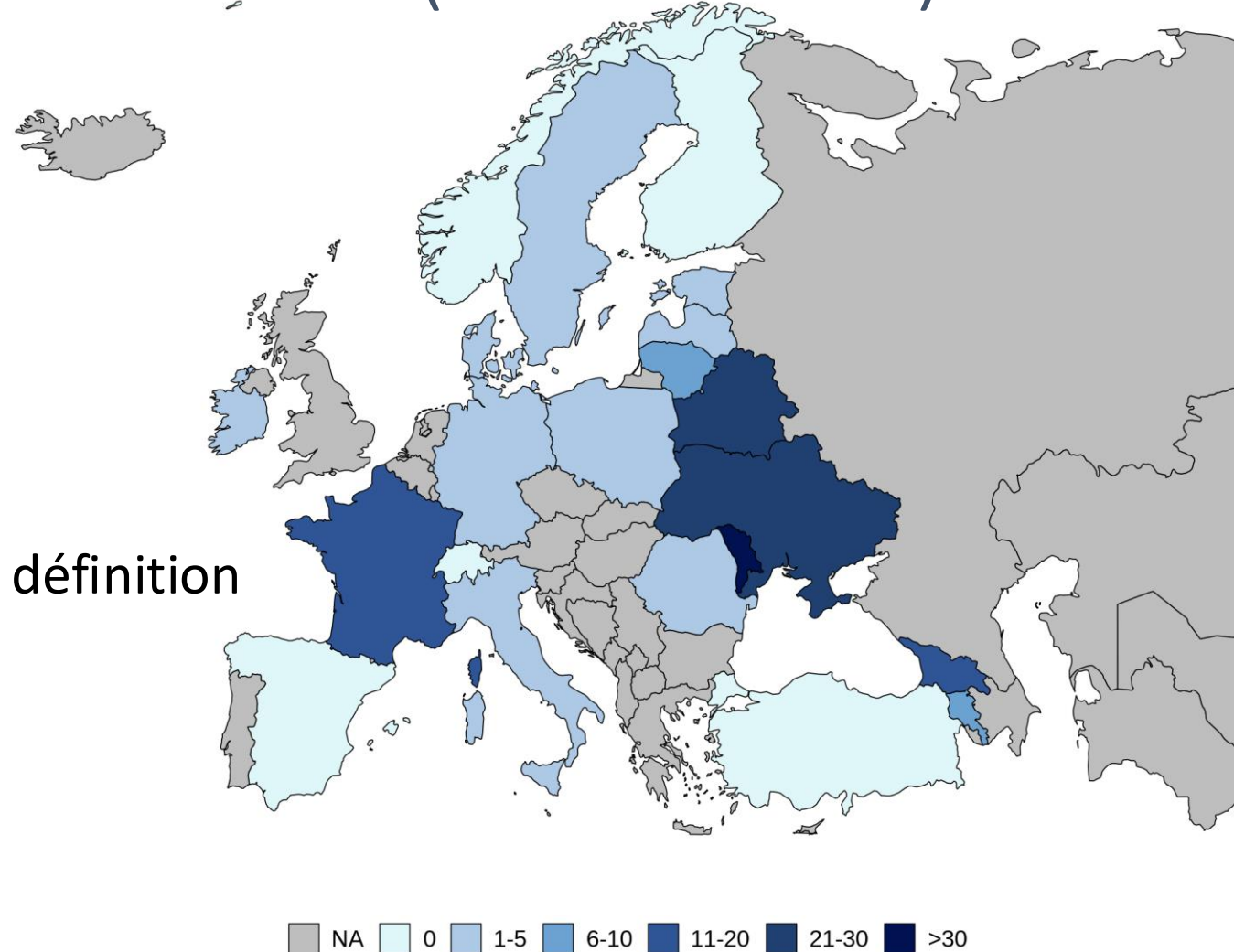
Nous avons vu les défis que représentent

- 1 L'émergence de résistance
- 2 Une implémentation imparfaite de l'accès aux molécules et au testing de sensibilité

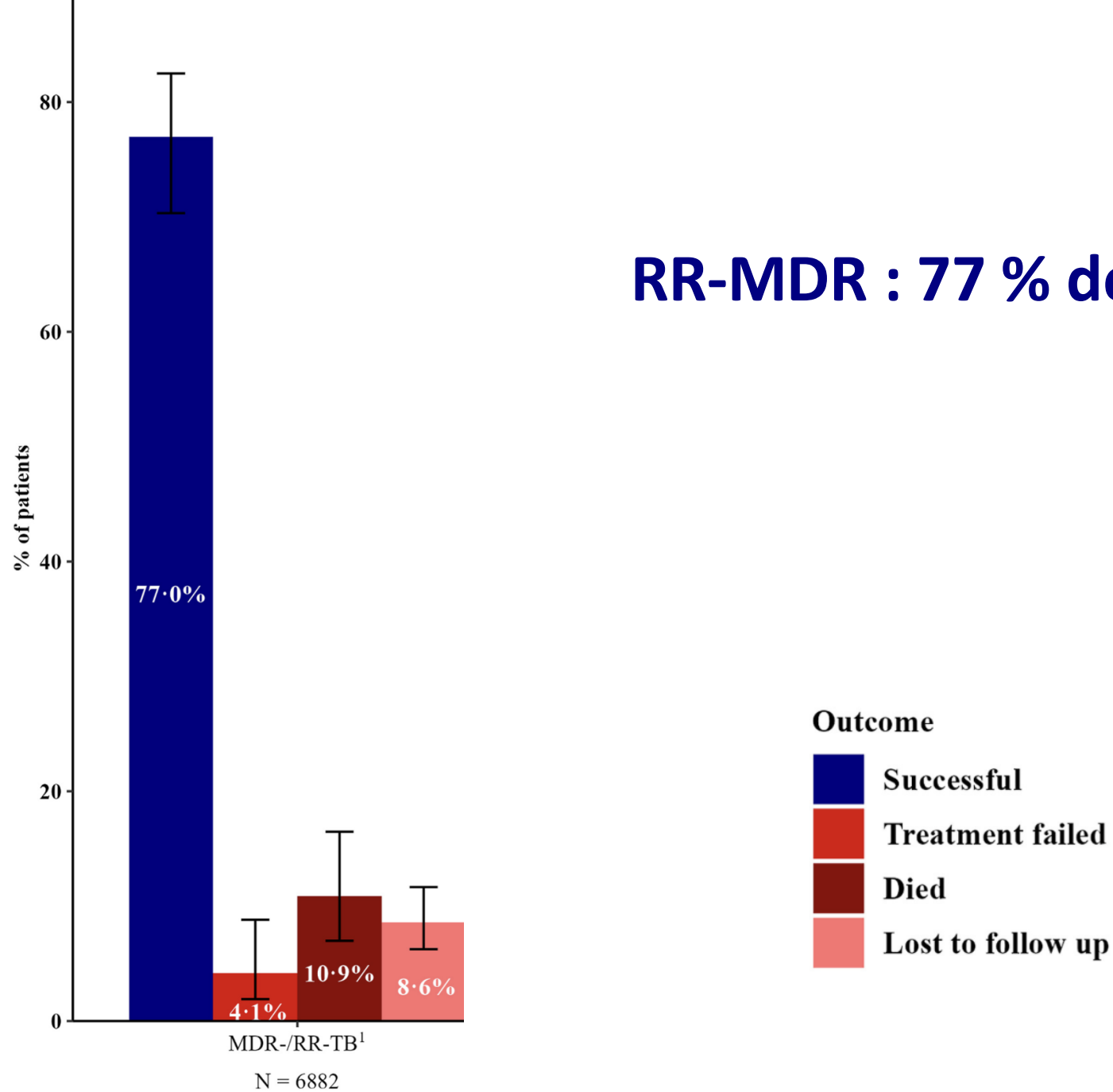
XDR-TB nouvelle définition :
La grande inconnue

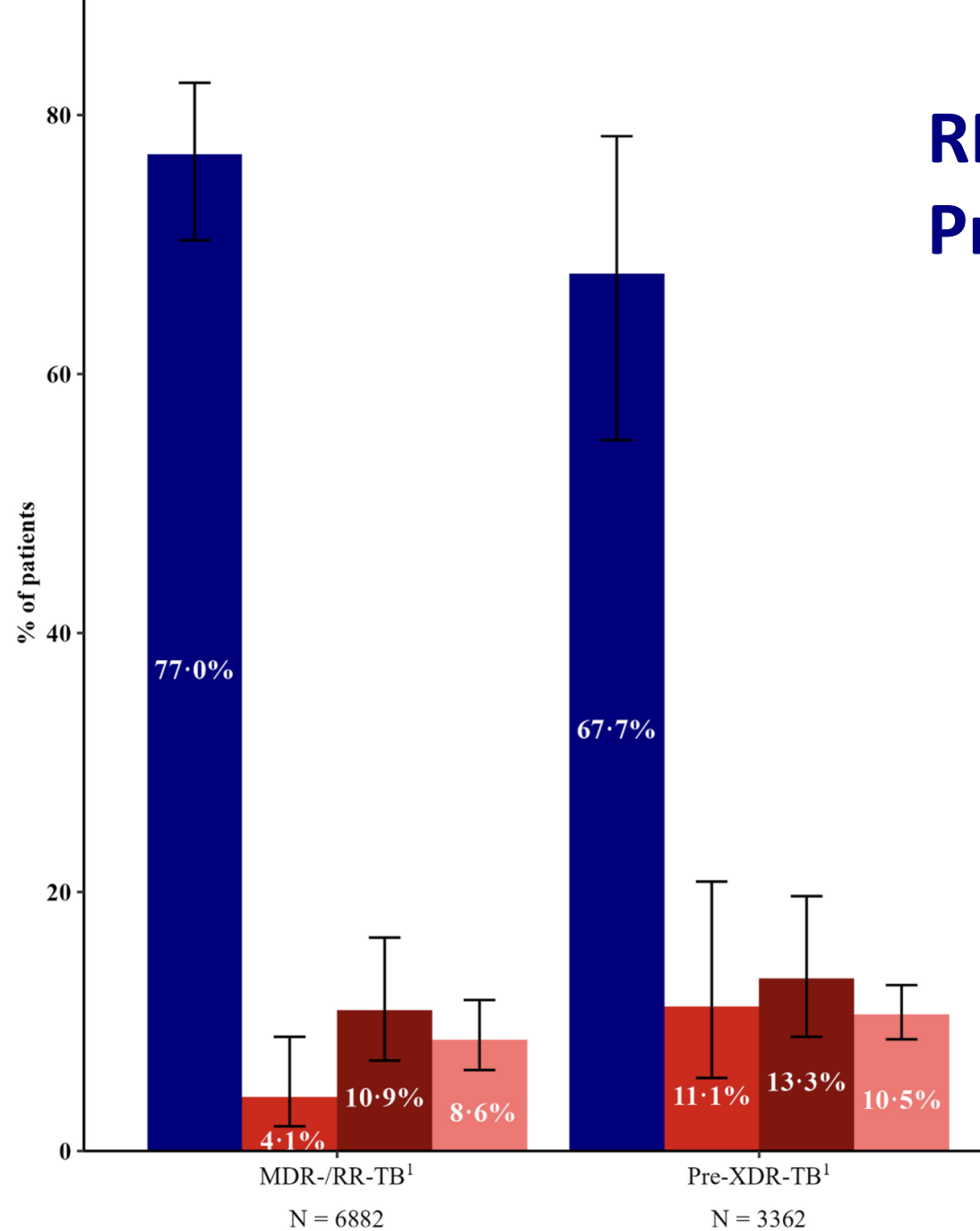
Etude XDR-TB - TBnet/ESGMYC (2017-2023)

- 16 pays
- 11,003 patients RR/MDR/PreXDR/XDR
- Dont 188 patients avec XDR-TB nouvelle définition



RR-MDR : 77 % de succès de traitement

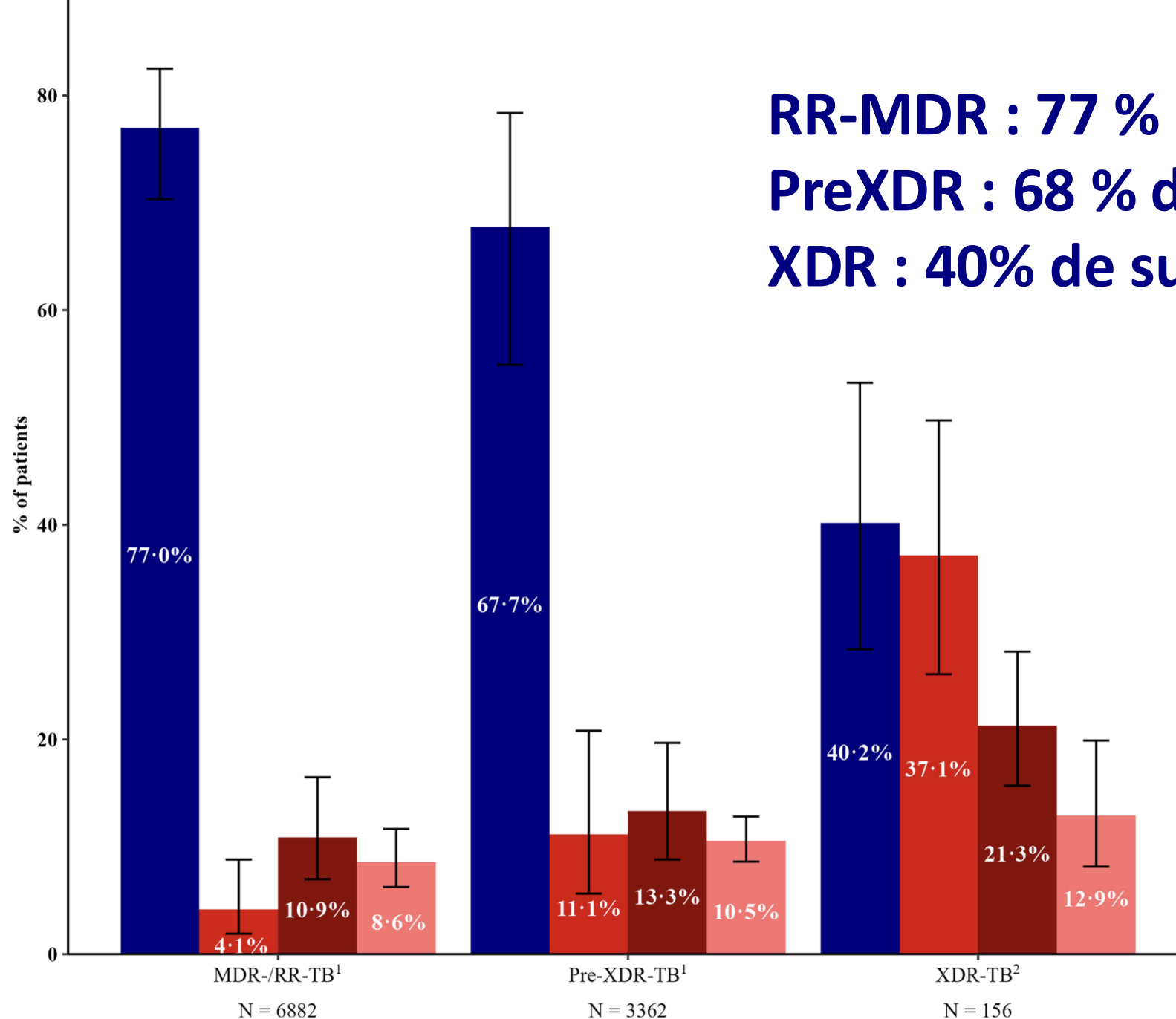




RR-MDR : 77 % de succès de traitement
PreXDR : 68 % de succès de traitement

Outcome

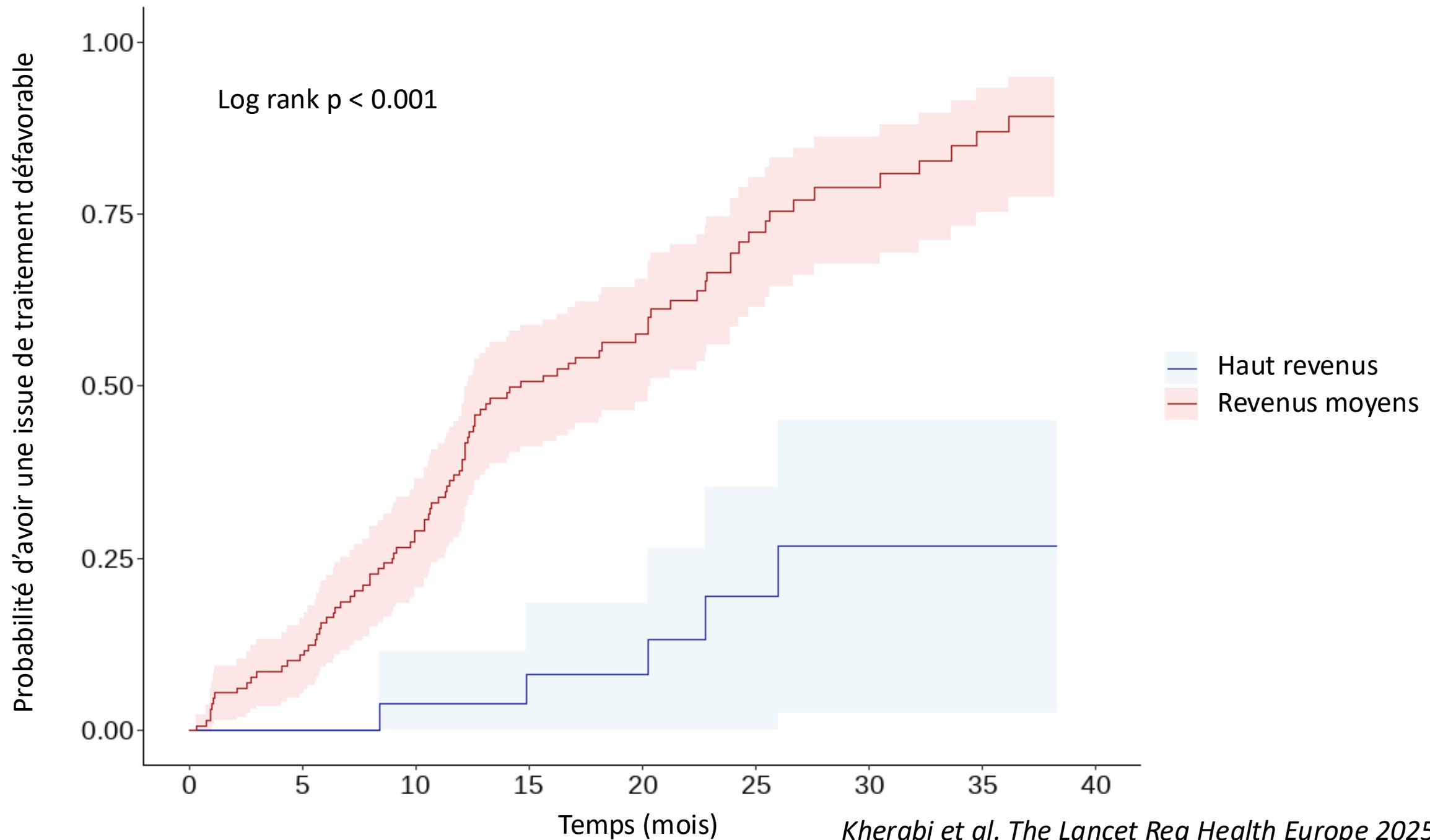
- Successful
- Treatment failed
- Died
- Lost to follow up



RR-MDR : 77 % de succès de traitement
PreXDR : 68 % de succès de traitement
XDR : 40% de succès de traitement

Outcome

- Successful
- Treatment failed
- Died
- Lost to follow up



Résultats (partiels)

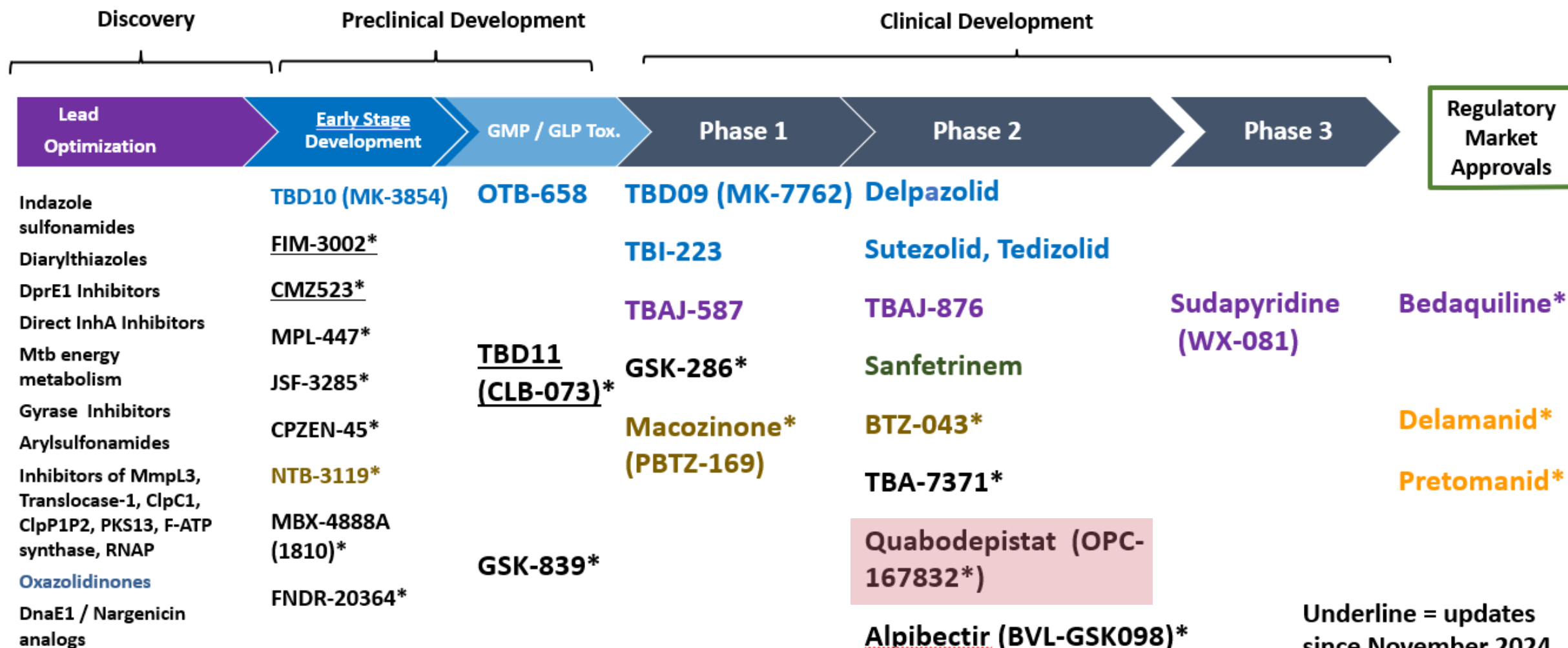
- Seulement 40 % des patients avec XDR-TB ont eu des issues de traitement favorables
→ même taux de guérison de la TB à l'ère pré anti-TB
- Il existe des disparités considérables dans les résultats obtenus par les patients atteints de XDR-TB traités dans les pays à revenus moyens par rapport aux pays à hauts revenus.

Un peu d'espoir ?

13 candidats vaccins, dont un très prometteur

Name	Composition	Most advanced clinical stage	Representative clinical trial number
TB protein: adjuvant formulations			
H56:IC31	Fusion protein of two antigens: IC31 as adjuvant ^a	Phase IIb ongoing	NCT03512249
ID93:GLA-SE	Fusion protein of four antigens: GLA-SE as adjuvant ^b	Phase IIb ongoing	NCT03806686
M72:AS01 _E	Fusion protein of two antigens: AS01 _E as adjuvant ^c	Phase IIb completed	NCT01755598
AEC:BC02	Combination of three protein antigens: BC02 as adjuvant ^d	Phase IIa ongoing	NCT05284812
GamTBvac	Combination of three protein antigens: CpG as adjuvant ^e	Phase III ongoing	NCT04975737
Mtb-antigen encoding mRNA vaccines			
BNT164a1/BNT164b1	mRNA expressing multiple Mtb antigens in lipid nanoparticles	Phase I ongoing	NCT05547464 NCT 05537038
TB antigen expressing viral vectors			
ChadOx1.85A/MVA85A	ChadOx1 as carrier for prime, MVA as carrier for boost, both expressing same antigen ^f	Phase IIa ongoing	NCT00480558
TB/FLU-04L	Non-replicating influenza virus expressing 2 antigens ^g	Phase I completed	NCT02501421
Inactivated whole cell vaccines			
Immuvac	Killed <i>M. indicus pranii</i>	Phase III ongoing	CTRI/2019/01/017026
RUTI	Killed detoxified <i>M. tuberculosis</i>	Phase IIb ongoing	NCT04919239
DAR-901	Killed <i>M. obuense</i>	Phase IIb completed	NCT02712424
Viable attenuated whole cell vaccines			
MTBVAC	Genetically attenuated <i>M. tuberculosis</i> ^h	Phase III for children and Phase IIa for adolescents and adults ongoing	NCT04975178
VPM1002	Genetically enhanced BCG ⁱ	Three phase III trials ongoing for (a) HIV-exposed/unexposed neonates, (b) adolescent and adult household contacts; (c) cured TB patients undergoing recurrence	NCT04351685 Vasiliu CMI 2024

2024 Global New TB Drug Pipeline¹



*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 2024



www.newtbdrugs.org

Updated: November 2024

All eyes on ... quabodepistat

Safety, pharmacokinetics, and early bactericidal activity of quabodepistat in combination with delamanid, bedaquiline, or both in adults with pulmonary tuberculosis: a randomised, active-controlled, open-label trial



Interpretation In this 14-day trial, quabodepistat plus delamanid plus bedaquiline, a novel three-drug combination, appeared to be safe, well tolerated, and provided robust early bactericidal activity in adults with drug-susceptible pulmonary tuberculosis. Further evaluation is warranted.

Conclusion et points d'action potentiels

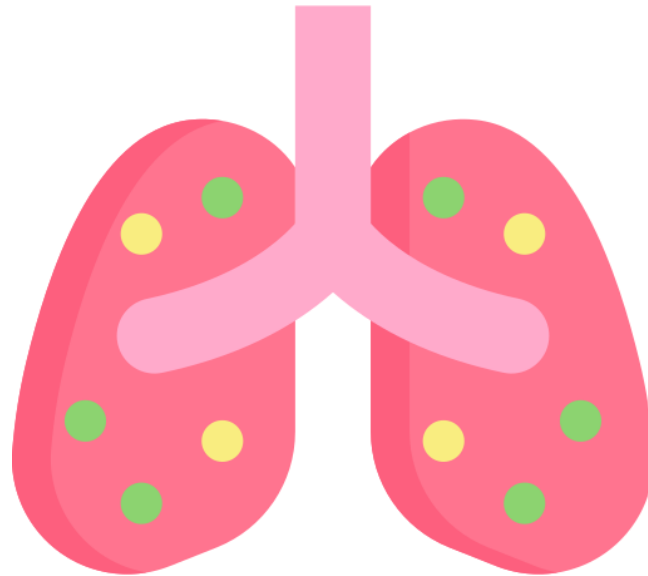
- **Facteurs de risque de DR-TB** : pays à risque, antériorité de traitement TB (même bien pris !), contact MDR (transmission ++ de la résistance)
- **BPAL(M) & cie** : un changement de paradigme vers du « TOUT ORAL »
- **De nouveaux challenges et points de vigilance majeurs:**
 - Résistance à la bédaquiline - et pas qu'à la bédaquiline
 - Problème d'implémentation...même en France
 - Le grand défi de la XDR-TB : retour à l'ère pré antibiotique ?

TB résistantes : ressources pour se guider

- RCP nationale MDR-TB. Et dans votre pays ?
- [Le « handbook » écrit avec le groupe de travail BETTER](#)
- Les recommandations OMS mises à jour régulièrement



Merci de votre attention



Questions, idées de collaboration : yousra.kherabi@aphp.fr