

# Traitement de la Tuberculose: Etat des lieux en 2026

**Prof. Pierre TATTEVIN**

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

# Généralités



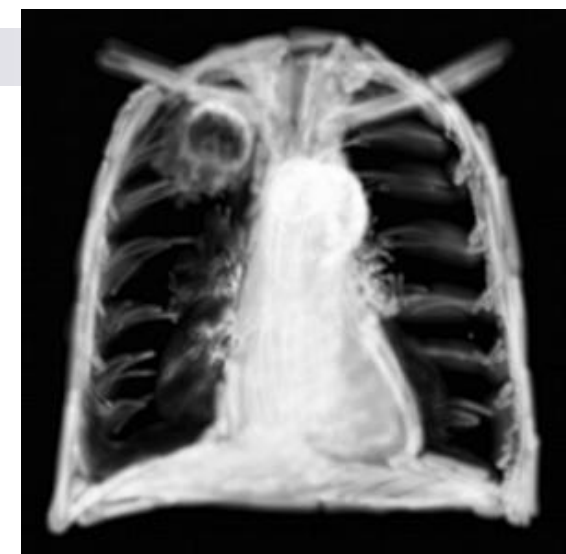
## Traitement de la TB multi-sensible

- 6 mois d'antibiotiques
  - Quadri/tri, puis bithérapie
- Pas de nouveauté depuis 60 ans...
- > 95% de guérison !

Antibiotiques	Activité sur les bacilles			Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible	Apport dans le traitement
	À multiplication active (caverne) ~10 <sup>8</sup> bacilles	À multiplication lente			
		À pH acide (macrophage) ~10 <sup>5</sup> bacilles	À pH neutre (foyers caséeux) ~10 <sup>5</sup> bacilles		
Isoniazide (INH)	++	+	0	10 <sup>-6</sup>	Antibiotique le plus rapidement bactéricide
Rifampicine (RMP)	++	+	+	10 <sup>-7</sup>	18 mois -> 9 mois
Pyrazinamide (PZA)	0	++	0	> 10 <sup>-5</sup>	9 mois -> 6 mois
Éthambutol (EMB)	±	±	0	10 <sup>-6</sup>	Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

# Généralités



## Traitement de la TB multi-sensible

- 6 mois d'antibiotiques
  - Quadri/tri, puis bithérapie
- Pas de nouveauté depuis 60 ans...
- > 95% de guérison !

Antibiotiques	Activité sur les bacilles			Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible	Apport dans le traitement
	À multiplication active (caverne) ~10 <sup>8</sup> bacilles	À multiplication lente			
		À pH acide (macrophage) ~10 <sup>5</sup> bacilles	À pH neutre (foyers caséeux) ~10 <sup>5</sup> bacilles		
Isoniazide (INH)	++	+	0	10 <sup>-6</sup>	Antibiotique le plus rapidement bactéricide
Rifampicine (RMP)	++	+	+	10 <sup>-7</sup>	18 mois -> 9 mois
Pyrazinamide (PZA)	0	++	0	> 10 <sup>-5</sup>	9 mois -> 6 mois
Éthambutol (EMB)	±	±	0	10 <sup>-6</sup>	Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

# Généralités



## Traitement de la TB multi-sensible

- 6 mois d'antibiotiques
  - Quadri/tri, puis bithérapie
- Pas de nouveauté depuis 60 ans...
- > 95% de guérison !

Antibiotiques	Activité sur les bacilles			Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible	Apport dans le traitement
	À multiplication active (caverne) ~10 <sup>8</sup> bacilles	À multiplication lente			
		À pH acide (macrophage) ~10 <sup>5</sup> bacilles	À pH neutre (foyers caséeux) ~10 <sup>5</sup> bacilles		
Isoniazide (INH)	++	+	0	10 <sup>-6</sup>	Antibiotique le plus rapidement bactéricide
Rifampicine (RMP)	++	+	+	10 <sup>-7</sup>	18 mois -> 9 mois
Pyrazinamide (PZA)	0	++	0	> 10 <sup>-5</sup>	9 mois -> 6 mois
Éthambutol (EMB)	±	±	0	10 <sup>-6</sup>	Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

# Généralités



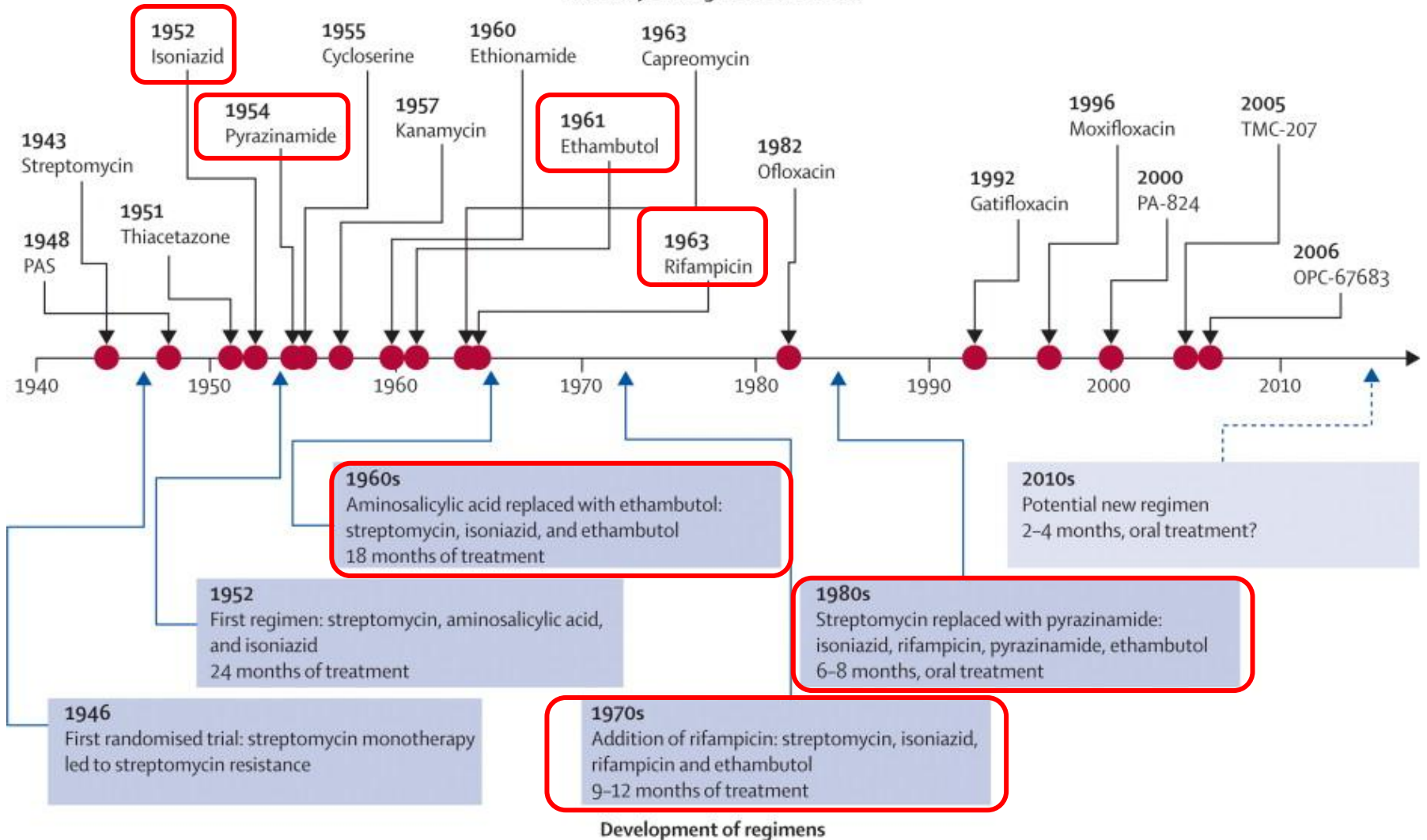
## Traitement de la TB multi-sensible

- 6 mois d'antibiotiques
  - Quadri/tri, puis bithérapie
- Pas de nouveauté depuis 60 ans...
- > 95% de guérison !

Antibiotiques	Activité sur les bacilles			Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible	Apport dans le traitement
	À multiplication active (caverne) ~10 <sup>8</sup> bacilles	À multiplication lente			
		À pH acide (macrophage) ~10 <sup>5</sup> bacilles	À pH neutre (foyers caséeux) ~10 <sup>5</sup> bacilles		
Isoniazide (INH)	++	+	0	10 <sup>-6</sup>	Antibiotique le plus rapidement bactéricide
Rifampicine (RMP)	++	+	+	10 <sup>-7</sup>	18 mois -> 9 mois
Pyrazinamide (PZA)	0	++	0	> 10 <sup>-5</sup>	9 mois -> 6 mois
Éthambutol (EMB)	±	±	0	10 <sup>-6</sup>	Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

## Discovery of drugs for tuberculosis



# Rationnel du traitement anti-BK

---

## **INH => bactéricide précoce majeur**

- 95% de l'inoculum balayé en 2 jours
- Bactéricidie dès 18 mg/j (effet croissant jusqu'à 300 mg/j)

## **PZA => bactéricide, actif en milieux acide**

- Risque de rechute après 6 mois de traitement passe de 22% à 8%

## **RMP => bactéricide, actif sur bactéries à métabolisme ralenti**

- Risque de rechute après 6 mois de traitement passe de 6% à 3%

## **EMB => bactériostatique, intérêt seulement si souche INH-R**

- A interrompre si souche multi-S

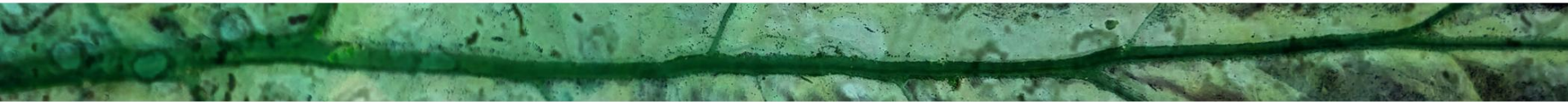
**Lévoflo- ou moxifloxacine:** 'remplaçant' de l'INH (+ TB MDR)



# Recommandations « TUBERCULOSE » Co-portées par la SPLF et la SPIILF



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

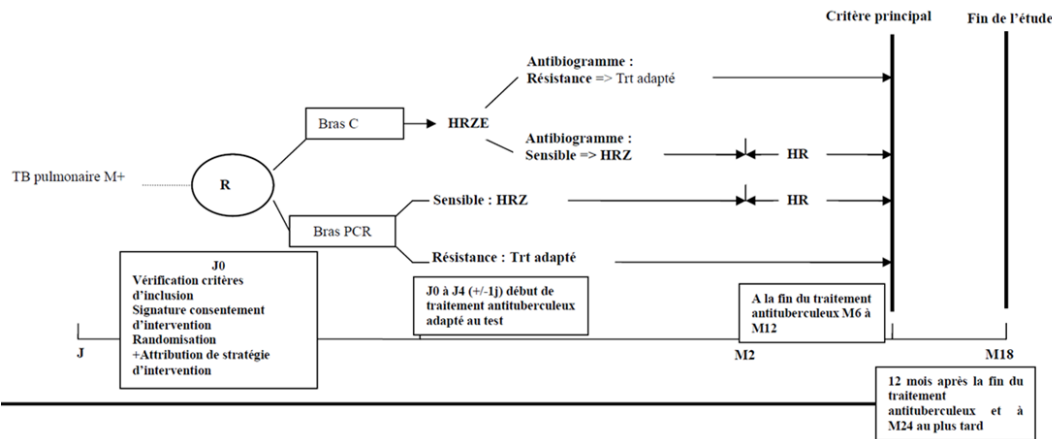




# Détection précoce de la résistance isoniazide/rifampicine pour l'allègement du traitement initial de la tuberculose : les résultats de l'étude randomisée FAST-TB

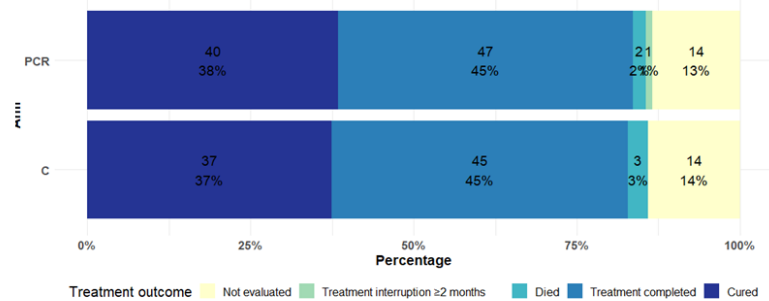


De Castro N, Mechali F, Bachelet D, Canestri A, Joly V, Vandenhende M, Boutoille D, Kerjouan M, Veziris N, Molina JM, Grall N, Tattevin P, Laouénan C, Yazdanpanah Y;  
FAST TB Study Group



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

**Non-infériorité démontrée**



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

# Que faire en cas d'interruption de traitement ?



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

# Faut-il un jeûne drastique, pour la rifampicine ?

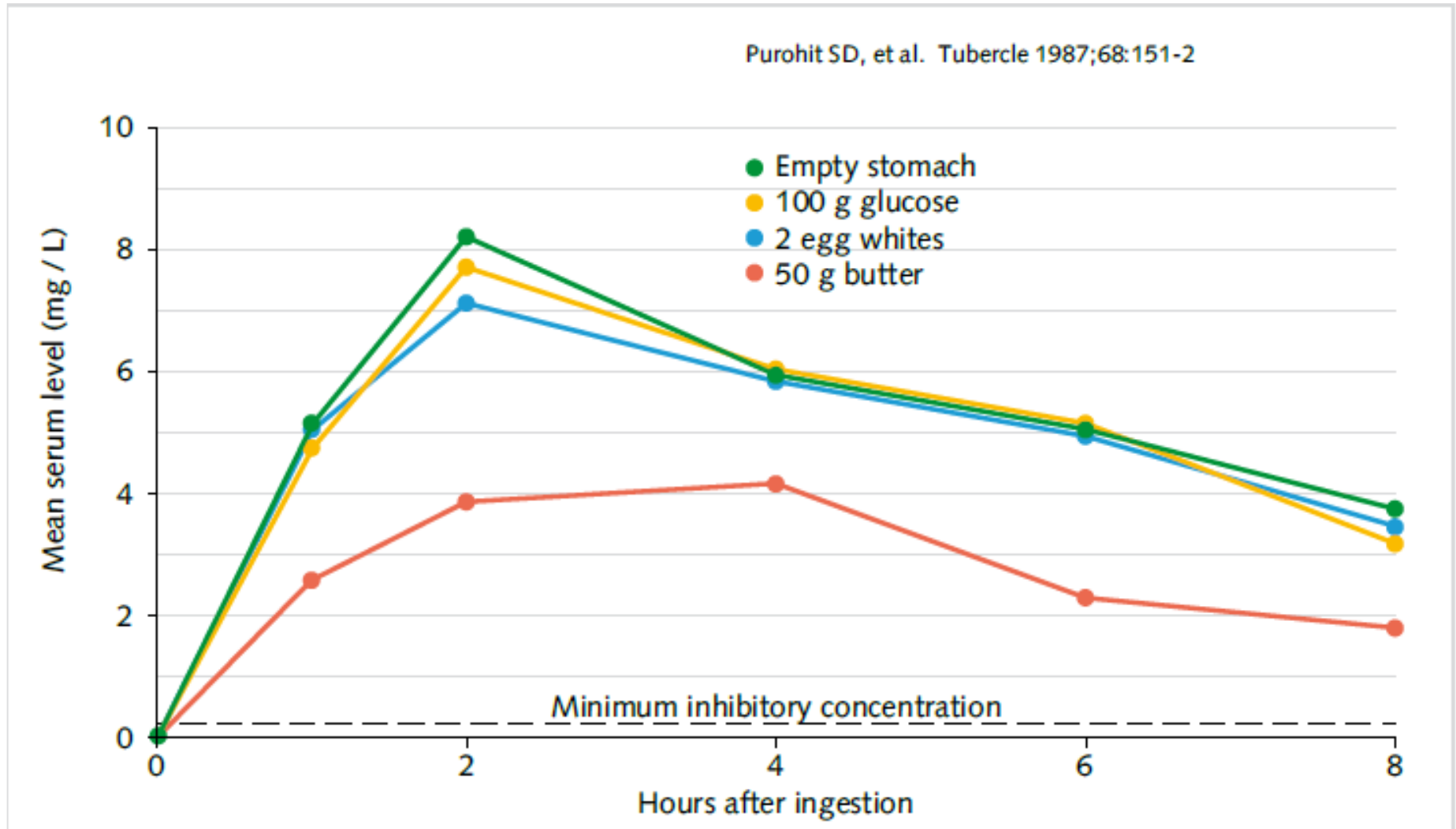


Figure 7-1. Impact d'un repas contenant des hydrates de carbone, des protéines ou des lipides sur la pharmacocinétique de la rifampicine.

# Supplémentation en vitamine B6



**Il est recommandé** de prescrire de la pyridoxine (vitamine B6) à toutes les personnes recevant de l'isoniazide et présentant un risque de neuropathie (femmes enceintes, VIH, diabète, malnutrition, insuffisance rénale chronique, personnes très âgées, alcool). La dose quotidienne nécessaire est **10 mg/jour**.

Prise en charge dans le cadre de l'ALD29

Becozyme (10 mg/cp)

**Becilan (250 mg/cp)**

Princi B (25 mg/cp)

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

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



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

NEW

# Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children

Turkova A et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2104535

## Drug Regimen



### Intensive phase:

- Isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in a fixed-dose combination
- With or without ethambutol as per local guidelines

### Continuation phase:

- Isoniazid and rifampin in a fixed-dose combination

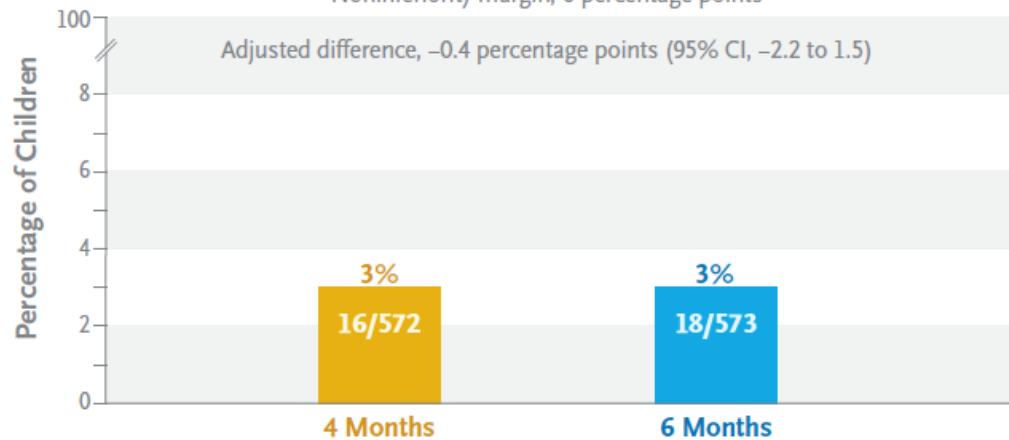
Control: 6 Months of treatment

Intervention: 4 Months of treatment



## Unfavorable Status by 72 Weeks

Excluding Children Who Did Not Complete 4 Months of Treatment  
Noninferiority margin, 6 percentage points



## CONCLUSIONS

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

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

## Table 1: Patient perspective

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

-- Kelly Holland, *We Are TB* patient advocate

# Traitement anti-BK 'amputés'

---

## Si INH inutilisable

=> INH remplacé par Levoflo ou Moxiflo (2REZFq + 4 RFq)

## Si PZA inutilisable

=> 2 mois RHE + 7 mois RH

## Si EMB inutilisable

=> on s'en fout si TB multi-S !

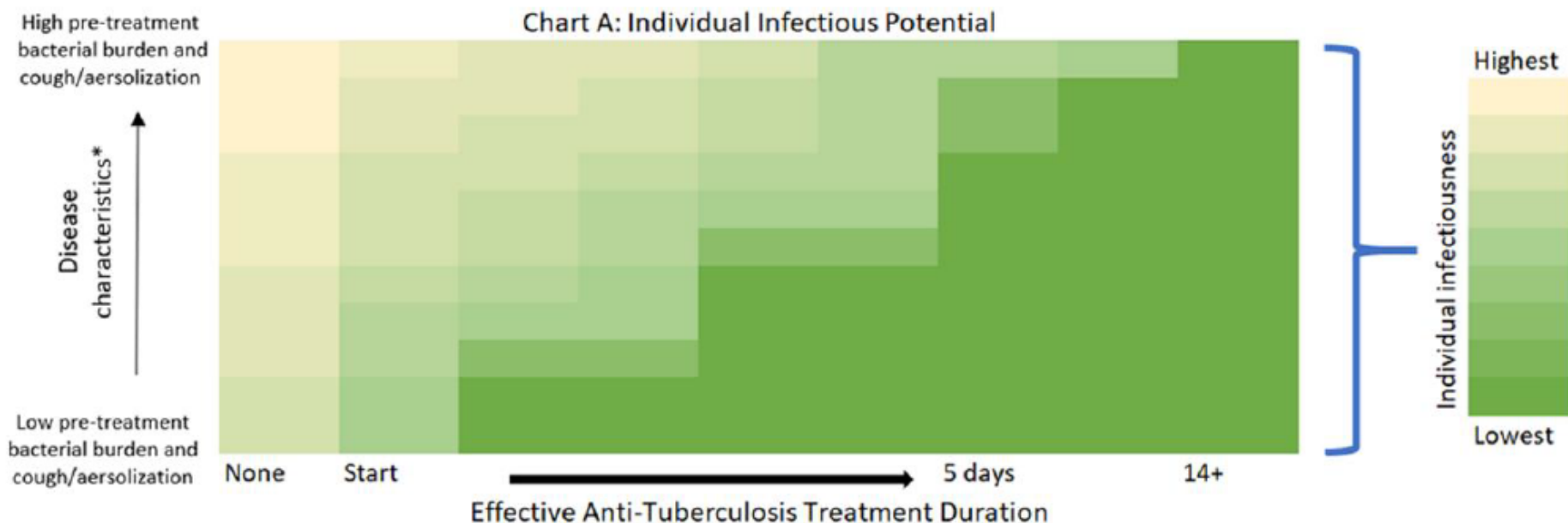
## Si RMP inutilisable

⇒ Schéma TB-MDR  
(alternative, si souche sensible: rifabutine)



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

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



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

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

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

# Evolution des tests diagnostiques dans les TB pulmonaires sensibles qui guérissent

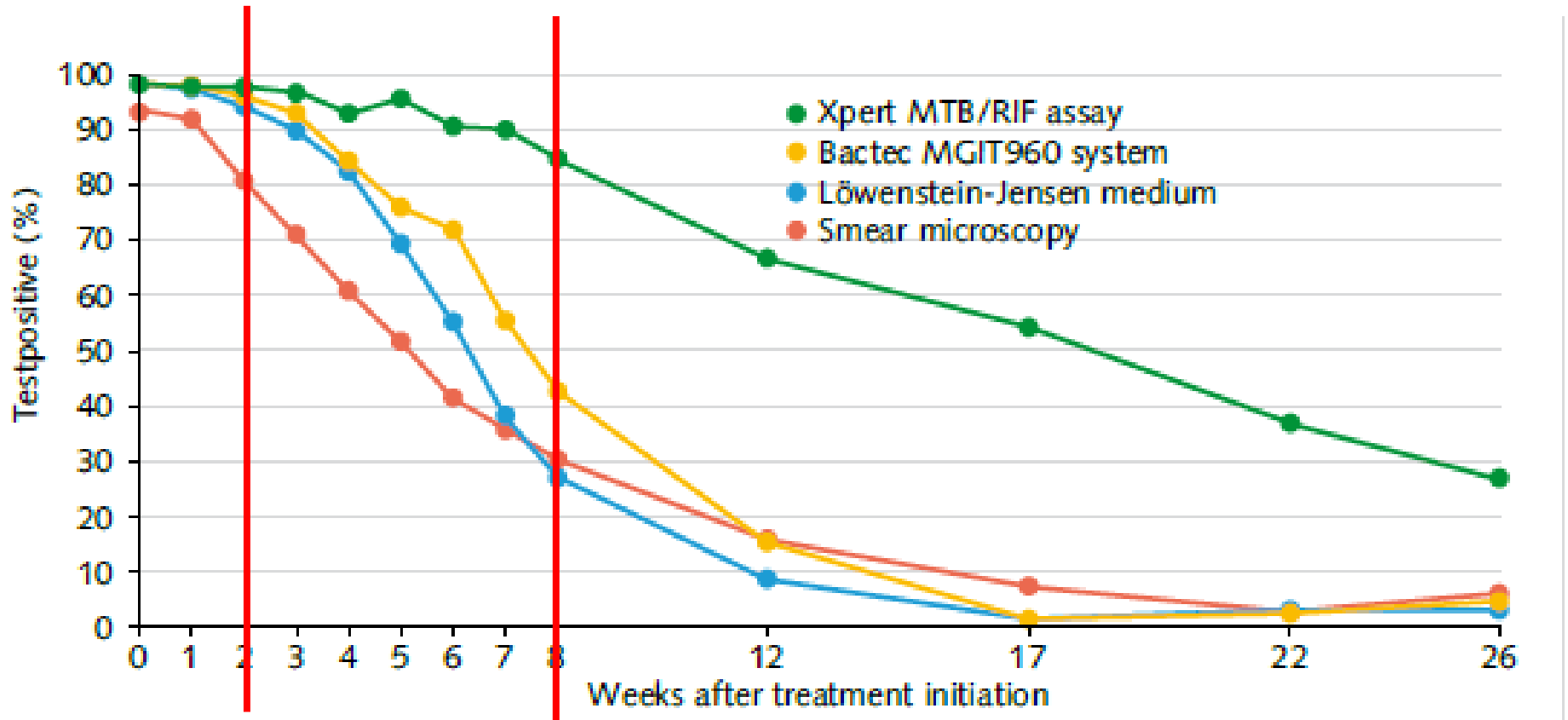


Figure 7-2. Résultats consécutifs de frottis d'expectoration, culture et test Xpert® MTB / RIF chez 221 patients traités avec succès pour la tuberculose pulmonaire (Lancet Respir Med 2013;1:462-70)



# Tuberculose en Suisse

Guide à l'usage des professionnels de la santé

 Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra  
departament federal de l'intérieur ou  
ufficio federal da la sanad publica svizra

 LUNGENLIGA SCHWEIZ  
LIGUE PULMONAIRE SUISSE  
LIGA PULMONARE SVIZZERA  
LJA PULMONARA SVİRA

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

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

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

# Commentaires

---

Les recos 'TB' ont été précédées de la mise à jour des recos SFHH sur la prevention de la transmission respiratoire des infections en general (2024), avec

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

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

# Où débiter le traitement d'une tuberculose pulmonaire ?

- **Il est recommandé** de débiter le traitement des tuberculoses respiratoires en hospitalisation, en chambre individuelle, en appliquant les mesures barrière détaillées dans les recommandations de la SF2H, et de les maintenir au minimum **14 jours** à partir du début du traitement, en raison de la contagiosité.
- En cas d'hospitalisation prolongée au-delà de 14 jours, l'isolement doit être maintenu **au moins 30 jours** après le début du traitement en présence **d'excavations et/ou d'une charge bacillaire initiale élevée et/ou de lésions pulmonaires étendues.**



NEW



# Où débiter le traitement d'une tuberculose extra-pulmonaire ?



NEW

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

# Surveillance du traitement

<b>Avant instauration du traitement</b>	<p>1. <u>Recherche facteurs de risque d'évènement indésirable</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>☑ Recherche antécédent intolérance médicamenteuse</li><li>☑ Test vision des couleurs</li><li>☑ Facteurs de risque de neuropathie périphérique</li><li>☑ Dépistage facteurs de risque de mauvaise observance</li><li>☑ Sérologie VIH</li><li>☑ Test grossesse</li><li>☑ Transaminases</li><li>☑ Uricémie</li><li>☑ NFS + plaquettes</li><li>☑ Créatininémie</li><li>☑ Dépistage diabète</li><li>☑ Liste co-médications (régulières et épisodiques)</li></ul>
	<p>2. <u>Information sur les modalités de prise des traitements et les évènements indésirables fréquents</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>☑ Prise à jeun, au moins 2 h avant ou après aliments (rifampicine, isoniazide)</li><li>☑ Coloration des urines et autres liquides biologiques (rifampicine)</li><li>☑ Troubles digestifs (tous)</li><li>☑ Troubles de la vision des couleurs et/ou du champ visuel (éthambutol)</li></ul>
	<p>3. <u>Etablir un circuit de prise en soins en cas d'évènement indésirable potentiellement grave</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>☑ Courrier médecin traitant informant du diagnostic et de l'initiation du traitement</li><li>☑ Remise d'un contact téléphonique dans le service hospitalier en charge du suivi</li></ul>

# Surveillance du traitement

## Hépatotoxicité

Avis spécialisé recommandé

- Si transaminases > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ou > 3 LSN avec signes cliniques (nausées, vomissements, douleurs abdominales), stop isoniazide et pyrazinamide
- vérifier l'absence de co-médication hépatotoxique (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens...), ou toxiques autres (alcool)
- contrôler les posologies reçues (erreurs possibles liées à l'utilisation de formes combinées et aux variations entre le poids réel et le poids de forme)
- s'assurer de l'absence de co-infection VHB ou VHC (récupérer sérologies initiales)
- vérifier l'absence d'insuffisance hépato-cellulaire (INR)

En l'absence de signe de gravité

- poursuite rifampicine et éthambutol sous surveillance étroite clinique, et transaminases toutes les 48 h
- reprise de l'isoniazide si régression de la cytolyse (transaminases < 2 LSN), à posologie réduite (< 5 mg/kg/j) initialement
- la reprise du pyrazinamide est à haut risque compte-tenu du mécanisme immuno-allergique de l'hépatotoxicité : contre-indiquée si transaminases initiales >10 LSN, ou signes cliniques évocateurs d'un mécanisme immuno-allergique

# Surveillance du traitement

<b>Neuropathie périphérique</b>	<p>Avis spécialisé recommandé</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Le diagnostic est clinique (ne pas attendre les anomalies de l'électromyogramme)</li><li>- la recherche de co-facteurs est indispensable (autres neurotoxiques – dont l'alcool), dénutrition, diabète</li><li>- selon la gravité, on proposera la poursuite de l'isoniazide sous couvert de fortes doses de vitamine B6 (100 mg/j), et d'une surveillance étroite, ou l'interruption définitive de l'isoniazide. Dans ce dernier cas, le traitement sera celui des tuberculoses mono-résistantes à l'isoniazide.</li></ul>
<b>Troubles neuro-psychiatriques</b>	<p>Avis spécialisé indispensable</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- prendre en compte les multiples co-facteurs (syndrome stress post-traumatique, intoxications diverses, syndrome de sevrage lié aux interactions de la rifampicine avec un traitement substitutif, conséquences psycho-sociales du diagnostic de tuberculose)</li><li>- au moindre doute, l'isoniazide sera interrompu, et le traitement sera celui des tuberculoses mono-résistantes à l'isoniazide.</li></ul>
<b>Arthralgies / arthrites</b>	<p>Avis spécialisé recommandé</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- traitement antalgique</li><li>- Uricémie en cas d'élément suggérant une arthrite micro-cristalline</li><li>- Facteurs anti-nucléaires et Ac anti-histones si élément en faveur d'un lupus induit</li><li>- Ponction articulaire si arthrite, avec recherche de micro-cristaux</li></ul>
<b>Troubles visuels</b>	<p>Avis spécialisé indispensable</p>

# Neuro-TB 2026: 25-50% mortalité

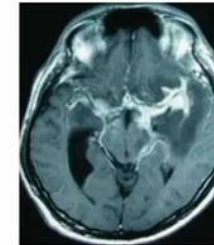
How to improve patient outcome?



earlier diagnosis &  
start of therapy



better antibiotic therapy

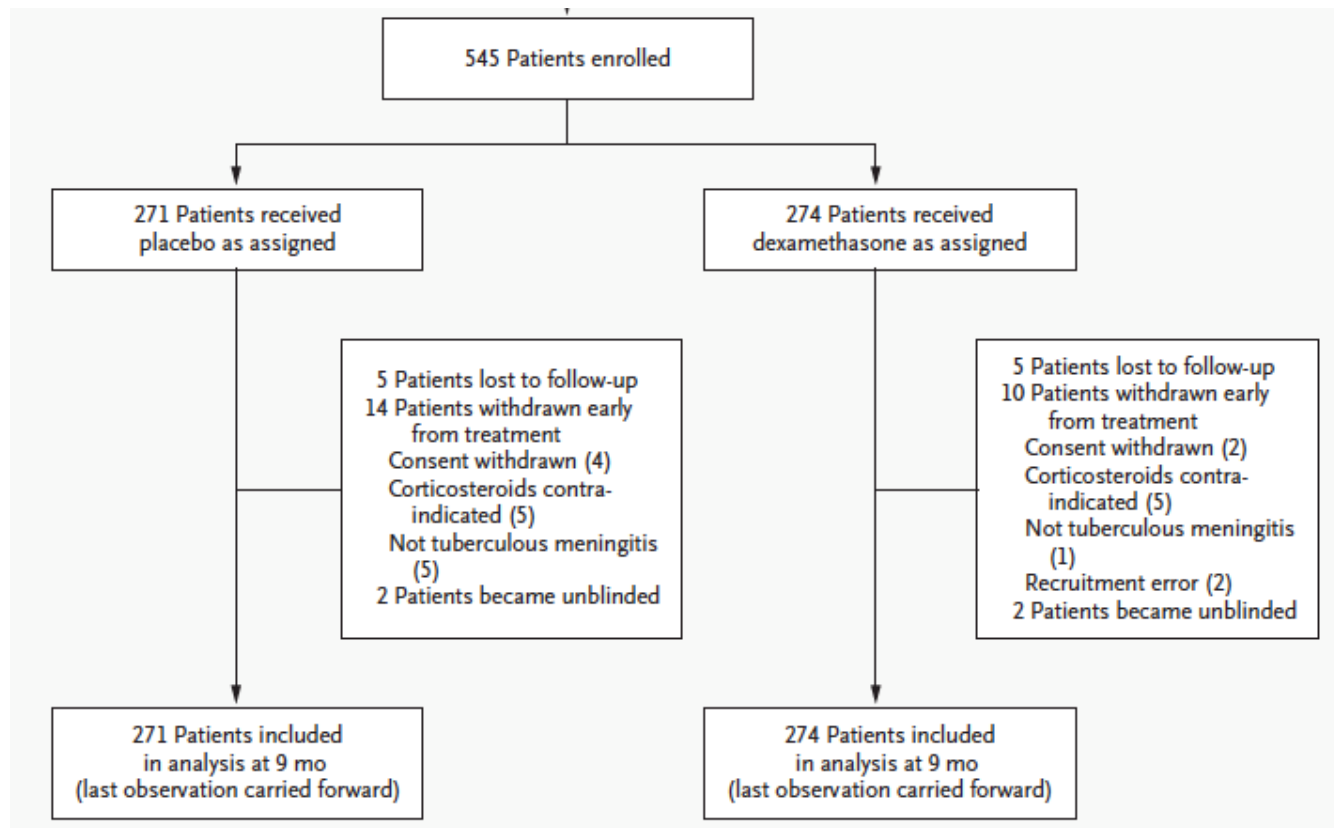


Targeting  
inflammation



Good neuro-critical care

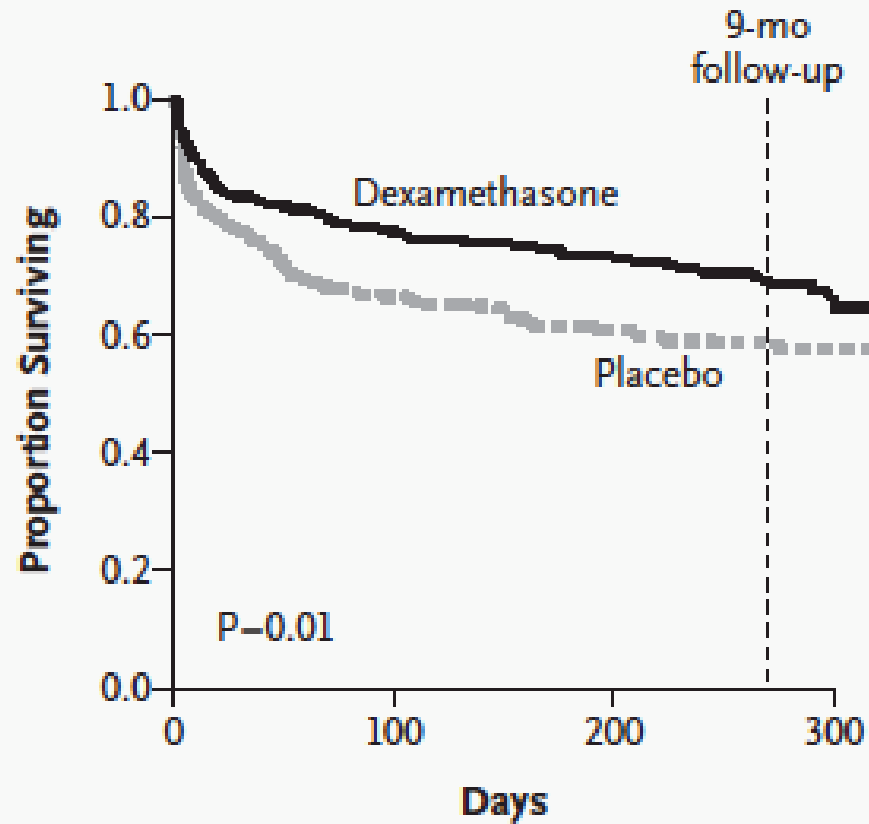
# Dexamethasone for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Adolescents and Adults



# Dexamethasone in TB meningitis



Week	Dose Dexamethasone IV
3	0.2
4	0.1
Taper as oral Dexamethasone 4mg/day, 3mg/day, 2mg/day & 1mg/day each for 1 week	



**No. at Risk**

Dexamethasone	271	206	192	165	44
Placebo	274	179	163	146	37

# Pronostic en fonction de la gravité initiale

TABLE 1. British Medical Research Council clinical criteria for the severity of TBM<sup>a</sup>

Stage/grade	Classic criterion <sup>b</sup>	Contemporary criterion <sup>c</sup>
I	Fully conscious and no focal deficits	Alert and oriented without focal neurological deficits
II	Conscious but with inattention, confusion, lethargy, and focal neurological signs	Glasgow coma score of 14-11 or 15 with focal neurological deficits
III	Stuporous or comatose, multiple cranial nerve palsies, or complete hemiparesis or paralysis	Glasgow coma score of 10 or less, with or without focal neurological deficits

Outcome and Group	Dexamethasone <i>no./total no. (%)</i>	Placebo <i>no./total no. (%)</i>	Relative Risk (95% CI)	P Value
<b>Death</b>				
All patients	87/274 (31.8)	112/271 (41.3)	0.69 (0.52–0.92)	0.01
<b>Grade</b>				
I	15/90 (16.7)	26/86 (30.2)	0.47 (0.25–0.90)	0.02
II	38/122 (31.1)	50/125 (40.0)	0.71 (0.46–1.1)	0.11
III	34/62 (54.8)	36/60 (60.0)	0.81 (0.51–1.29)	0.38
Relative risk of death stratified according to grade†			0.68 (0.52–0.91)	0.007
<b>HIV status</b>				
Negative	57/227 (25.1)	67/209 (32.1)	0.72 (0.51–1.02)	0.07
Positive	27/44 (61.4)	37/54 (68.5)	0.86 (0.52–1.41)	0.55

# Adjunctive Dexamethasone for Tuberculous Meningitis in HIV-Positive Adults

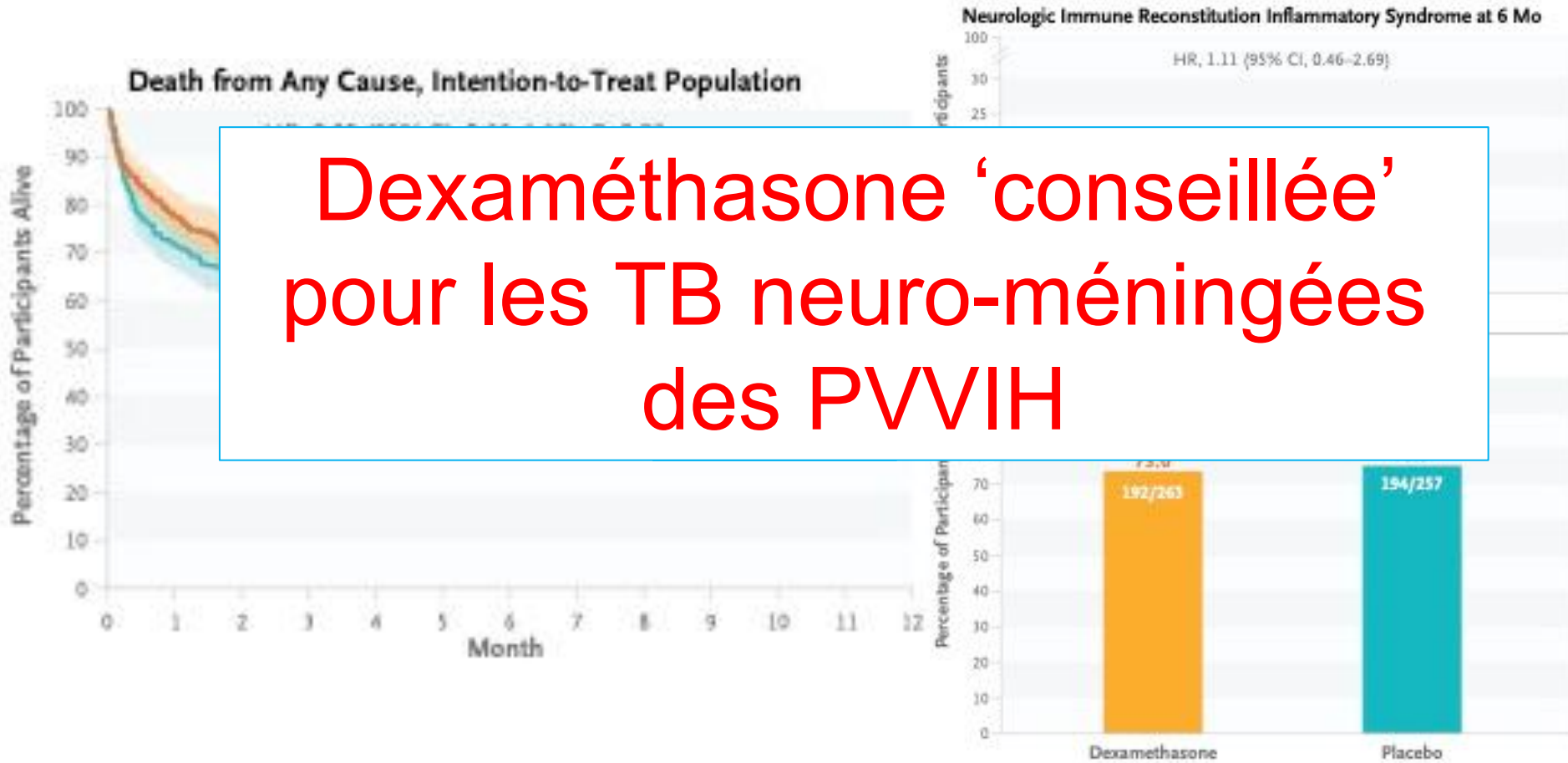
Joseph Donovan, Ph.D., Nguyen D. Bang, Ph.D., Darma Imran, M.D., Ho D.T. Nghia, Ph.D., Erlina Burhan, Ph.D.,  
Dau T.T. Huong, M.Sc., Nguyen T.T. Hiep, M.D., Lam H.B. Ngoc, B.Sc., Dang V. Thanh, M.D.,

## La dexaméthasone est-elle bénéfique au cours des TB neuro-méningées des PVVIH ?

- Etude randomisée multicentrique double aveugle
- Vietnam, n = 520
  - *Jamais reçu d'ARV = 50%*
  - *CD4 < 50/mm<sup>3</sup> = 50%*
- Dexaméthasone, 6-8 semaines
- Critère principal: Survie à M12

# Adjunctive Dexamethasone for Tuberculous Meningitis in HIV-Positive Adults

Joseph Donovan, Ph.D., Nguyen D. Bang, Ph.D., Darma Imran, M.D., Ho D.T. Nghia, Ph.D., Erlina Burhan, Ph.D.,  
Dau T.T. Huong, M.Sc., Nguyen T.T. Hiep, M.D., Lam H.B. Ngoc, B.Sc., Dang V. Thanh, M.D.,

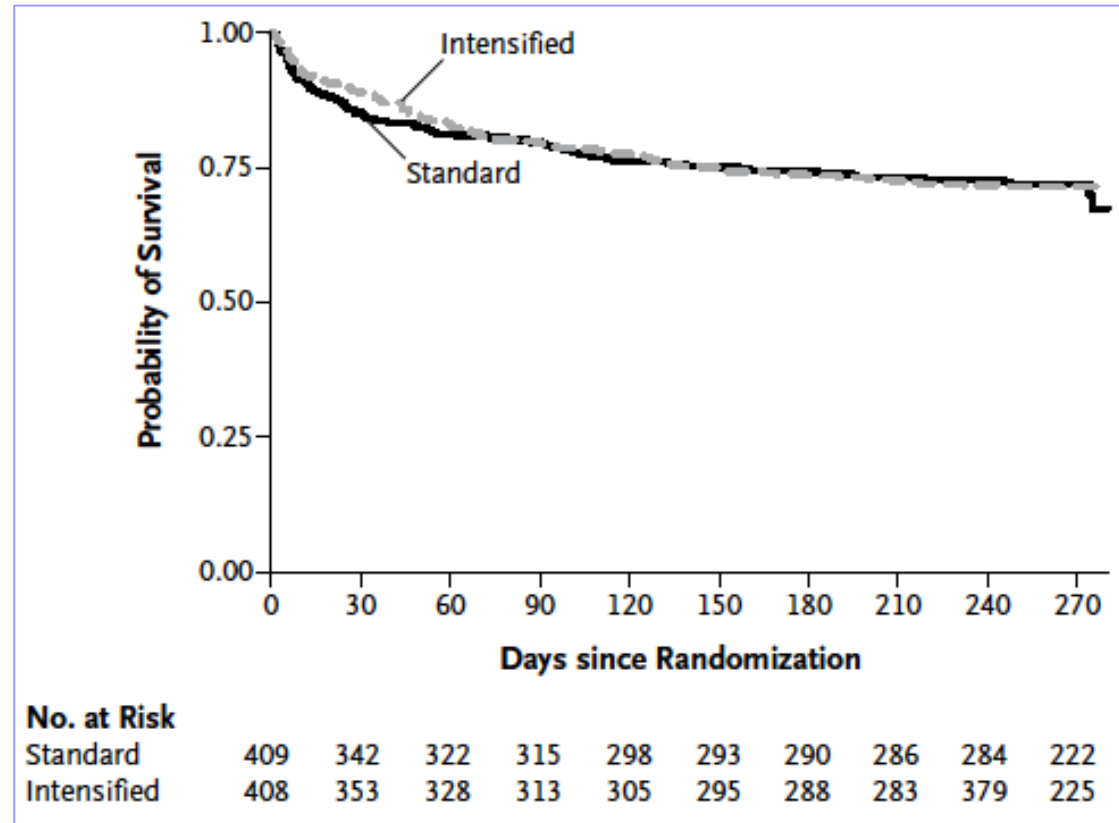


**Dexaméthasone 'conseillée' pour les TB neuro-méningées des PVVIH**

# Intensified Antituberculosis Therapy in Adults with Tuberculous Meningitis

## • Traitement TB neuro-méningée intensifié

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



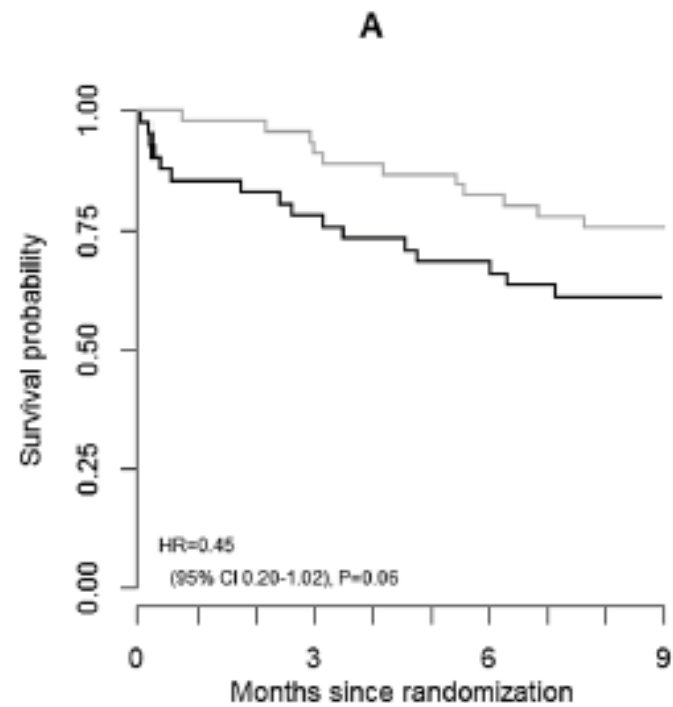


# Clinical Outcomes of Patients With Drug-Resistant Tuberculous Meningitis Treated With an Intensified Antituberculosis Regimen

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

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

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



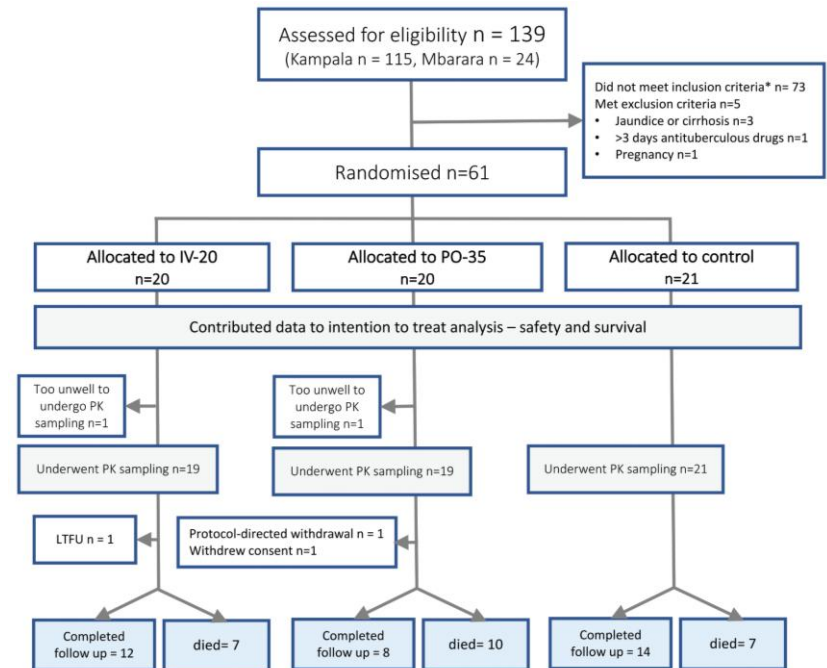
No. at risk	0	3	6	9
intensified treatment	45	41	37	5
standard treatment	41	32	28	0



# High-Dose Oral and Intravenous Rifampicin for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Predominantly Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive Ugandan Adults: A Phase II Open-Label Randomized Controlled Trial

Fiona V. Cresswell,<sup>1,2,3,9</sup> David B. Meya,<sup>2</sup> Enock Kagimu,<sup>2</sup> Daniel Grint,<sup>4</sup> Lindsey te Brake,<sup>5</sup> John Kasibante,<sup>2</sup> Emily Martyn,<sup>1</sup> Morris Rutakingirwa,<sup>2</sup> Carson M. Quinn,<sup>6</sup> Micheal Okirwoth,<sup>2</sup> Lillian Tugume,<sup>2</sup> Kenneth Ssembambulidde,<sup>2</sup> Abdu K. Musubire,<sup>2</sup> Ananta S. Bangdiwala,<sup>7</sup> Allan Buzibye,<sup>2</sup> Conrad Muzoora,<sup>8</sup> Elin M. Svensson,<sup>5,9</sup> Rob Aarnoutse,<sup>5</sup> David R. Boulware,<sup>10,a</sup> and Alison M. Elliott<sup>1,3,a</sup>

- **Traitement TB neuro-méningée + intensifié**
  - RHZE standard
  - Avec RMP iv 20 mg/kg
  - Avec RMP oral 35 mg/kg
- ✓ Etude pilote (n=61)
- ✓ PK + tolérance







# Harvest

HIGH DOSE ORAL RIFAMPICIN FOR IMPROVED SURVIVAL OF TB MENINGITIS



## High-dose rifampicin for tuberculous meningitis: the HARVEST phase III multi-country randomized clinical trial

David B Meya, Fiona V Cresswell, Biyue Dai, Kogieleum Naidoo, Ahmad Rizal Ganiem, Darma Imran, Mable Kabahubya, Richard J Lessells, Vycke Yunivita, Riwanti Estiasari, Lillian Tugume, Bongeka Hlabisa, Media Yuni Kurniawati, Noveline Sagita, Enock Kagimu, Kartika Maharani, Jane Gakuru, Maula N. Gaharu, Timothy Mugabi, Sarah Kimuda, Suzan Namombwe, Lindsey te Brake, Rob Aarnoutse, Elin M Svensson, Nicole Engen, Ananta S Bangdiwala, Sylvia Namanda, Nathan C Bahr, Abdu K Musubire, Mahomed Yunus Suleman Moosa, Raph L. Hamers, Suzaan Marais, David R Boulware, Reinout van Crevel, Rovina Ruslami  
(on behalf of the HARVEST Trial team)



# HARVEST trial design

**Double-blinded, placebo controlled**

**Eligible: microbiologically confirmed / clinically diagnosed**

**Exclusion:** confirmed other Dx; > 5 days TB therapy; protease-inh

**All receive standard dose H, Z, E + steroids**

**Intervention: Rifampicin 35mg/kg/day weeks 0-8**

(FDC + 4 pills 300 mg Rif if  $\geq 38$  kg, + 3 pills if < 38 kg)

**Control: Rif 10mg/kg/day + placebo**

(FDC + 4 pills placebo if  $\geq 38$  kg, + 3 pills if < 38 kg)

**Stratification** by site, HIV status and BMRC (severity) grade

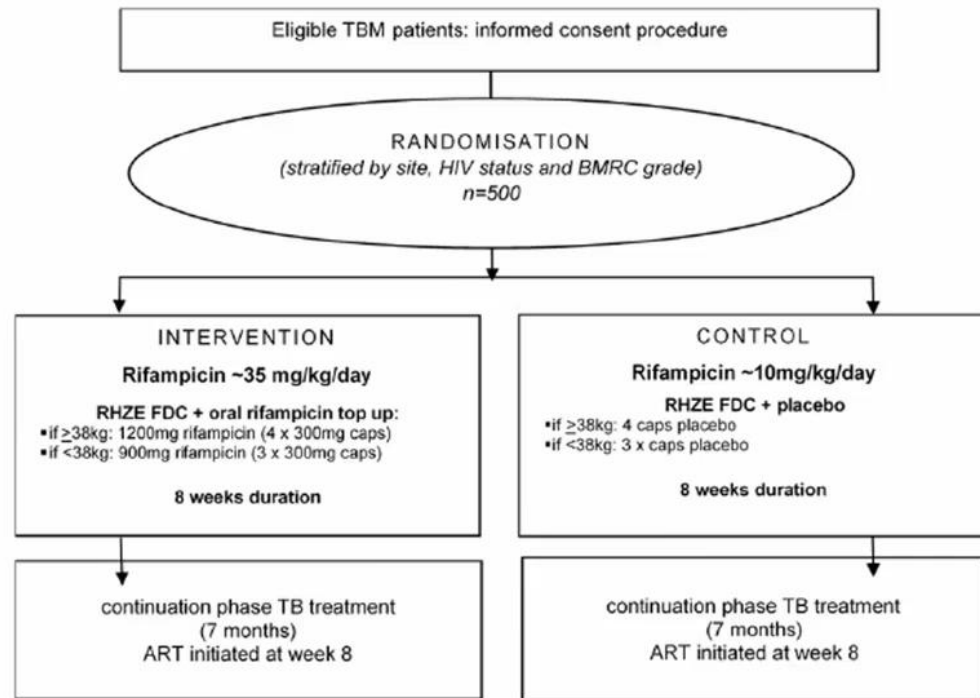
**Primary endpoint:** 6-month mortality

Powered for 13% absolute survival benefit and 5% LTFU

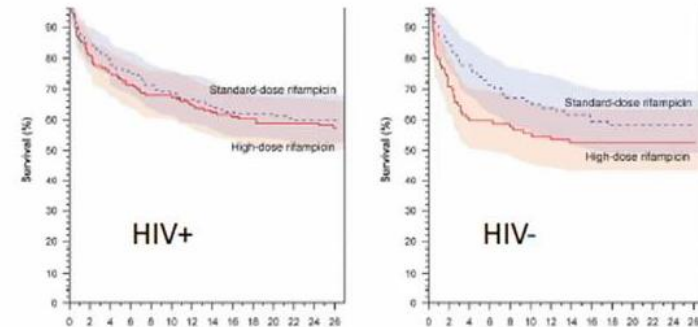
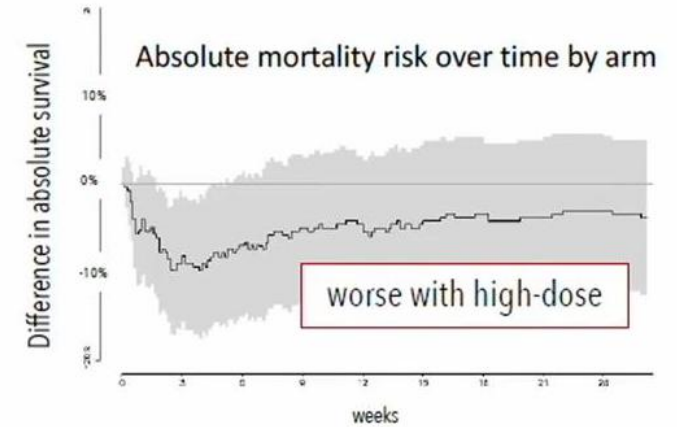
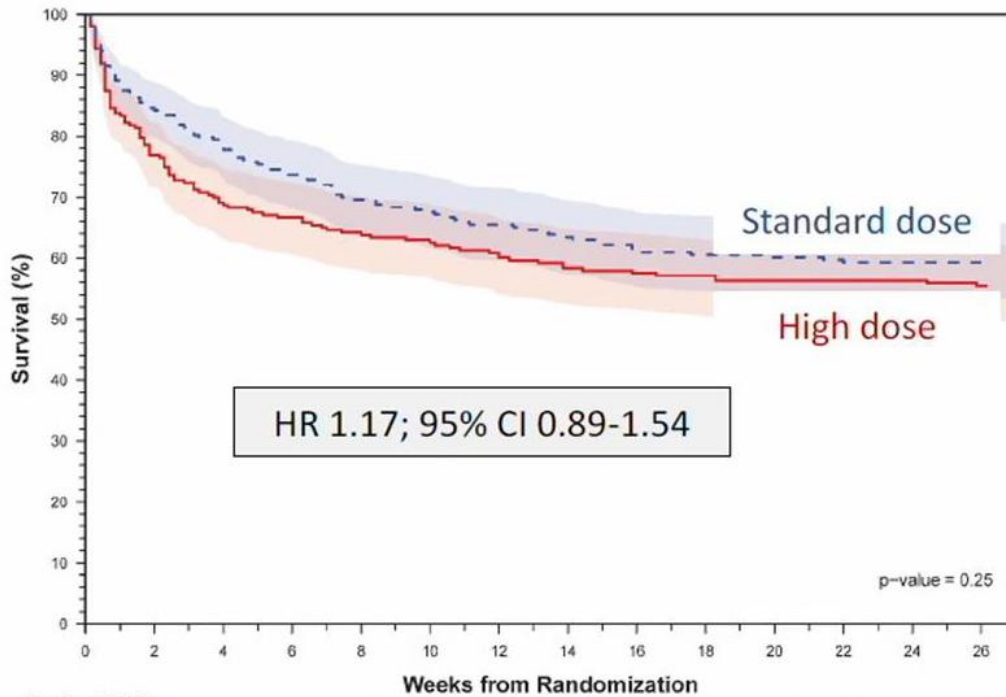
**Secondary endpoints:**

12-mth mortality, functional outcomes, safety, days of hospitalization, drug discontinuation, rehospitalization for neurological deterioration, management DILI

**other:** PK-PD; cost-effectiveness



# No benefit from high-dose rifampicin

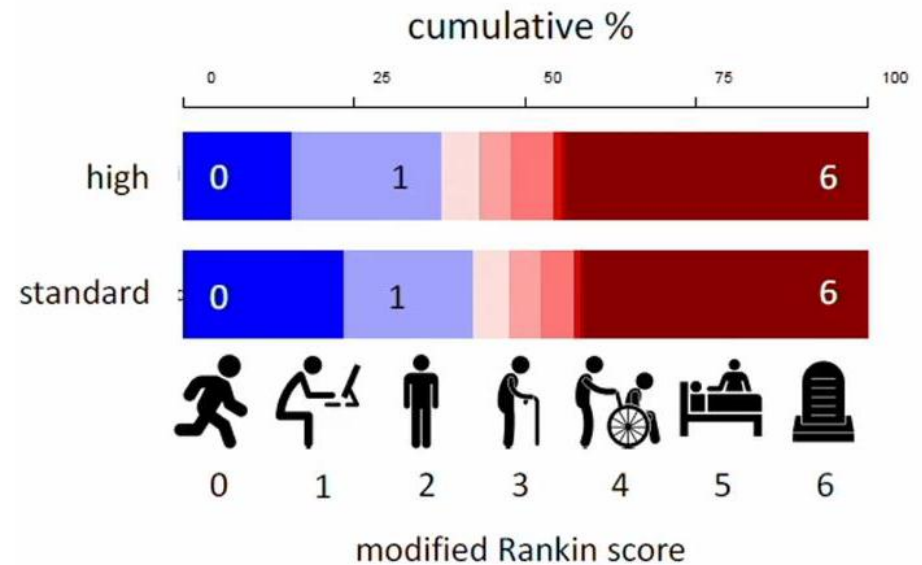


Number at Risk:		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
High-dose rifampicin	249	189	169	162	158	151	146	140	138	137	135	135	134	132	
Standard dose rifampicin	250	209	194	180	170	164	159	153	148	146	144	143	142	142	

## Early response

	High-dose	standard
Time to death (d)	13 (IQR 4-39)	24.5 (IQR 6-56)
Normalized mental state day 20	28%	40%
Liverpool outcome score day 14 (range 35-75)	45	52

## Functional outcome (6 mths)



# Trial of High-Dose Oral Rifampin in Adults with Tuberculous Meningitis

**Table 1.** Baseline Characteristics of the Participants (Intention-to-Treat Population).\*

Characteristic	High-Dose Rifampin (N = 249)	Standard-Dose Rifampin (N = 250)
Median age (IQR) — yr	38 (28–46)	35 (28–45)
Female sex — no. (%)	101 (40.6)	121 (48.4)
Median weight (IQR) — kg	54 (49–60)	55 (45–62)
MRC disease severity grade — no. (%)†		
Grade 1	50 (20.1)	53 (21.2)
Grade 2	148 (59.4)	158 (63.2)
Grade 3	51 (20.5)	39 (15.6)
Glasgow Coma Scale score <15 — no./total no. (%)	164/244 (67.2)	160/247 (64.8)
Living with HIV — no. (%)	149 (59.8)	155 (62.0)
Receiving antiretroviral therapy — no./total no. (%)	64/149 (43.0)	61/155 (39.4)
Median CD4 cell count (IQR) — cells/mm <sup>3</sup> ‡	101 (38–176)	85 (43–204)
Tuberculosis treatment at enrollment — no. (%)	175 (70.3)	173 (69.2)
Median doses in previous 7 days (IQR)	3 (1–4)	3 (1–4)
Diagnostic tuberculous meningitis category		
Definite	114 (45.8)	104 (41.6)
Probable	89 (35.7)	91 (36.4)

**Table 2. Clinical Adverse Events and Laboratory Abnormalities.\***

Adverse Event	High-Dose Rifampin (N = 249)	Standard-Dose Rifampin (N = 250)	P Value
<b>Serious adverse events</b>			
Participants with any serious adverse event — no. (%)	84 (33.7)	101 (40.4)	0.12
No. of serious adverse events	102	115	
Serious adverse events probably or definitely related to treatment — no./total no. (%)	7/102 (6.9)	5/115 (4.3)	
<b>Most frequently reported grade 3–5 adverse events</b>			
No. of grade 3–5 adverse events	192	194	
Participants with ≥1 adverse event — no. (%)	123 (49.4)	129 (51.6)	
Neurologic events — no. (%)			
Cerebrovascular accident	9 (3.6)	10 (4.0)	0.82
General seizures	5 (2.0)	6 (2.4)	0.77
Partial seizures	3 (1.2)	2 (0.8)	0.65
Space-occupying lesion	3 (1.2)	2 (0.8)	0.65
Immune reconstitution inflammatory syndrome	5 (2.0)	4 (1.6)	0.73
Aspiration pneumonia — no. (%)	16 (6.4)	4 (1.6)	0.006

# Summary

- First completed phase 3 RCT 35 mg/kg rif vs standard 10 for adult TBM
- Placebo-controlled double-blinded Uganda, Indonesia, South Africa (n=500)
- Severe disease, 61% HIV+
  
- 6-month survival similar with high-dose Rif
- No safety concerns
- Higher mortality first 3 weeks and slower normalization mental status  
(stronger induction steroids?)

# Pharmacokinetics of Dexamethasone in Tuberculous Meningitis

Jose M. Calderin,<sup>1,●</sup> Juan Eduardo Resendiz-Galvan,<sup>1,●</sup> Noha Abdelgawad,<sup>1,●</sup> Angharad Davis,<sup>2,3,●</sup> Cari Stek,<sup>2,●</sup> Lubbe Wiesner,<sup>1,●</sup> Graeme Meintjes,<sup>4,5,●</sup> Robert J. Wilkinson,<sup>2,3,4,6,7,●</sup> Paolo Denti,<sup>1,a,●</sup> and Sean Wasserman<sup>2,7,8,a,●</sup>

<sup>1</sup>Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, University of Cape Town, Observatory, Cape Town, South Africa; <sup>2</sup>Wellcome Discovery Research Platforms in Infection, Centre for Infectious Diseases Research in Africa, Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine, University of Cape Town, Observatory, Cape Town, South Africa; <sup>3</sup>The Francis Crick Institute, London, United Kingdom; <sup>4</sup>Department of Medicine, University of Cape Town, Observatory, Cape Town, South Africa; <sup>5</sup>Faculty of Medicine and Dentistry, Blizard Institute, Queen Mary University of London, London, United Kingdom; <sup>6</sup>Department of Infectious Diseases, Imperial College London, London, United Kingdom; <sup>7</sup>Division of Infectious Diseases and HIV Medicine, Department of Medicine, University of Cape Town, Observatory, Cape Town, South Africa; and <sup>8</sup>Institute for Infection and Immunity, City St George's, University of London, London, United Kingdom

# One Piece in the Puzzle of Tuberculous Meningitis: Dexamethasone Pharmacokinetics

Tjip S. van der Werf<sup>1,2,●</sup>, Marieke G. G. Sturkenboom<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands; <sup>2</sup>Department of Pulmonary Diseases & Tuberculosis, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands; and <sup>3</sup>Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology and Pharmacometrics Expertise Center of the Northern Netherlands, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

# NewStrat-TB trial: RCT with 2 x 2 factorial design

Hospitalised  
adults  
Disseminated  
HIV-TB

3 hospitals in Cape Town  
Started 11 August 2021

Standard TB treatment +  
Prednisone 14 days

Standard TB treatment +  
Placebo 14 days

Intensified TB treatment +  
Prednisone 14 days

Intensified TB treatment +  
Placebo 14 days

Intensified TB treatment  
Standard TB treatment with  
Rif 35 mg/kg + Levofloxacin  
750 mg < 46 kg, 1000 mg ≥ 46 kg

Prednisone 1.5mg/kg/day

From Day 15 - all receive  
standard TB treatment  
to 6 months

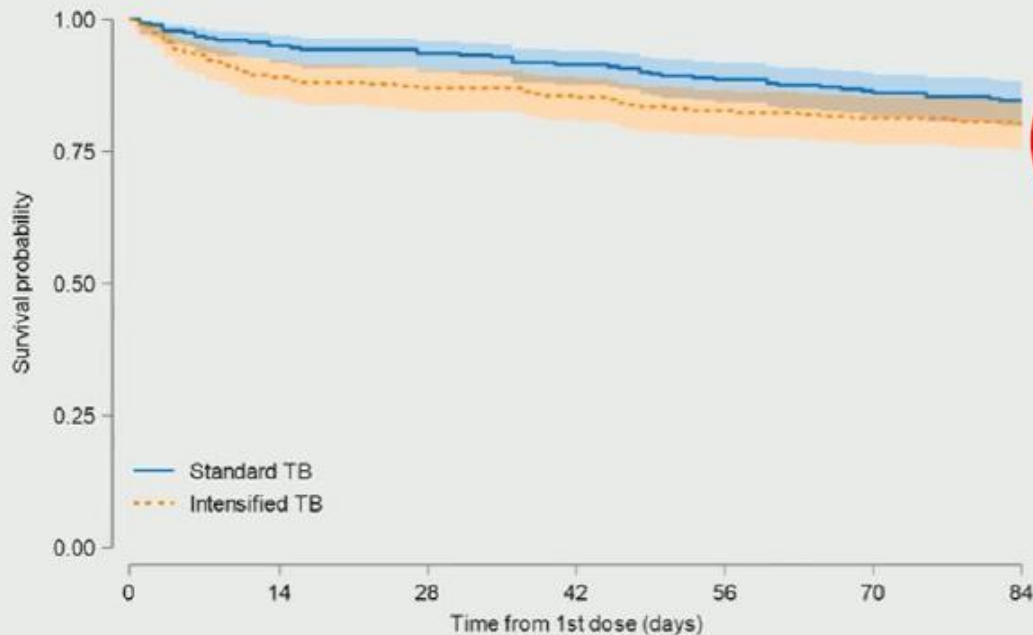
**Primary endpoint:**  
**12-week all-cause mortality**

Target sample size = 732. Powered to demonstrate  
relative reduction in mortality of 32% at 12 weeks  
(28% to 19% absolute reduction)<sub>4</sub>

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951986>

- 5<sup>th</sup> review held on 5 June 2024, when 580 enrolled. Feedback:
  - *“We recommend that that randomization to the intensified anti-TB treatment versus standard anti-TB treatment is stopped immediately. There is a signal of harm caused by the intensified anti-TB treatment – specifically there is strong statistical evidence of higher week 2 mortality in patients randomized to intensified anti-TB treatment versus standard .....”*
  - *“We strongly recommend randomization to adjunctive prednisone or placebo continues (and you remain blind to this treatment allocation) .....”*

# Mortality at 2 and 12 weeks



## 14-day mortality

31/284 (10.9%) in the intensified arm

14/281 (5.0%) in the standard arm

**Absolute difference 5.9%**

(95%CI: 1.5% - 10.3% (p=0.008))

## Mortality at 12 weeks (PRIMARY ENDPOINT)

56/284 (19.8%) in the intensified arm

43/281 (15.4%) in the standard arm

**Absolute difference 4.4%**

(95%CI: -2.0% - 10.8% (p=0.180))

Number at risk	0	14	28	42	56	70	84
Standard TB	281	267	263	257	246	239	234
Intensified TB	284	253	245	241	233	228	224

# Neuro-TB: Recos SPILF/SPLF

*Gold standard 2026*

- ✓ **Traitement 9-12 mois, début IV, monitoring PK, CTC systématiques**

*Perspectives*

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

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

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

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

# Messages à ramener à la maison

- Pas d'ethambutol si TB multi-S
- Pas de monitoring mycobacterio entre J0 et M2
- **Traitement raccourci**
  - 4 mois si TB pauci-bacillaire (2RHZE puis 2RH)
- **Isolement: 'statu quo'**
- **Traitements intensifiés: inutiles ou délétères !**
- **Anti-TNF pour neuro TB cortico-résistant ou cortico-dépendant ?**



# Groupe recos TB France



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



# Congrès ISCVID 2026 – AEPEI

## ISCVID

18th International Symposium  
On Modern Concepts in Endocarditis  
And Cardiovascular Infections

Rennes University Campus - France



### Tous les 2 ans, 100% anglophone

- Endocardites & autres infections cardio-vasculaires
- Infectiologues/Cardiologues/microbios/chir cardiaque/imagerie
- 250/300 participants, Sessions plénières + posters

Programme et inscription via <https://www.iscvid2026-rennes.com/>

