



Recommandations traitement de la tuberculose pulmonaire et extra- pulmonaire

Co-portées par la SPLF et la SPILF





Déclaration d'intérêt de 2014 à 2024

- Intérêts financiers : AUCUN
- Liens durables ou permanents : AUCUN
- Interventions ponctuelles : AUCUN
- Intérêts indirects : AUCUN



Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

- **Intervenant** : De Castro Nathalie
- **Titre** : Recommandations traitement de la Tuberculose

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON



Traitement de la tuberculose pulmonaire à *M tuberculosis* sensible (« traitement standard »)



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.
- ❖ Nous proposons une durée de **14 jours à partir du début du traitement** pour permettre d'initier tous les aspects de la prise en charge et pour limiter la contagiosité dans la communauté.
- ❖ Une sortie **avant J14** peut être envisagée sous réserve de **l'absence de vulnérabilités sociales, absence de cavernes, d'une bonne compréhension et adhésion au traitement, de l'absence de personnes vulnérables au domicile**

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

Traitement standard 6 mois

Phase intensive : 2 mois

Isoniazide 5 mg/kg/j
Rifampicine 10 mg/kg/j
Ethambutol 20 mg/kg/j
Pyrazinamide 25 mg/kg/j

Phase d'entretien : 4 mois

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

**Corticoïdes si miliaire
hypoxémiante**

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

Arrêt éthambutol avant M2 si souche sensible à l'isoniazide et à la rifampicine (génotypique ou phénotypique).

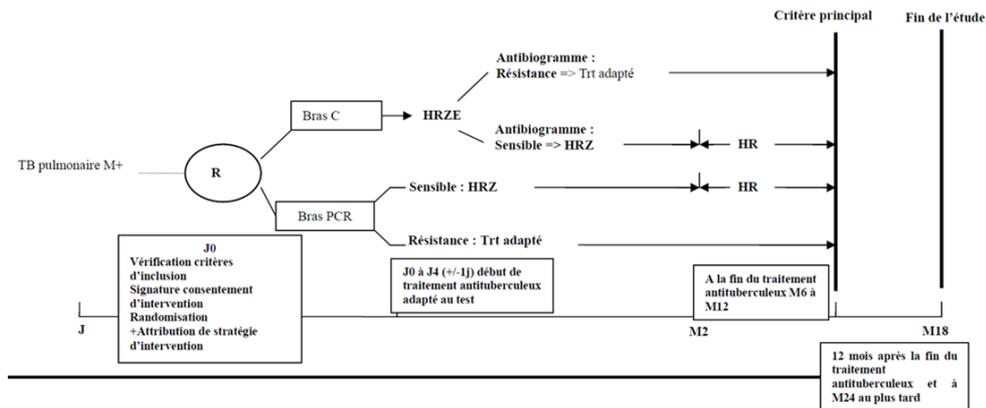
En absence de preuve microbiologique de sensibilité à la rifampicine et à l'isoniazide, l'éthambutol est poursuivi pendant les 2 premiers mois de traitement.

Détection résistance à isoniazide par TAG (expectoration M+)

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



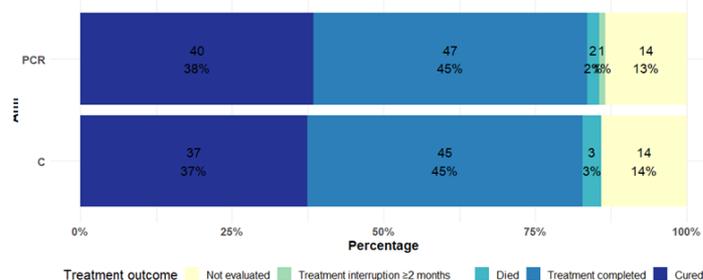
De Castro N, Mechaï F, Bachelet D, Canestri A, Joly V, Vandenhende M, Boutoille D, Kerjouan M, Veziris N, Molina JM, Grall N, Tattevin P, Laouénan C, Yazdanpanah Y;
FAST TB Study Group



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

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

Non-infériorité démontrée



Quand raccourcir le traitement standard?

- ❖ Chez l'adulte, il est possible d'envisager un traitement court de 4 mois dans certaines circonstances particulières

En cas de tuberculose **pauci-bacillaire** avec examen microscopique et cultures négatives, **sans cavernes**, limitée à un lobe, **sans suspicion de résistance**, et 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**

Quand proposer un autre traitement court?

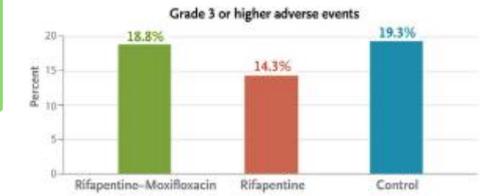
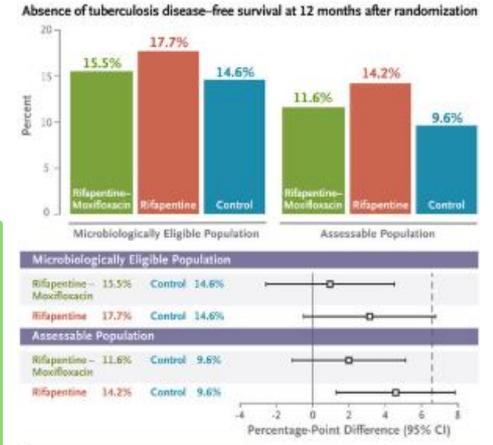
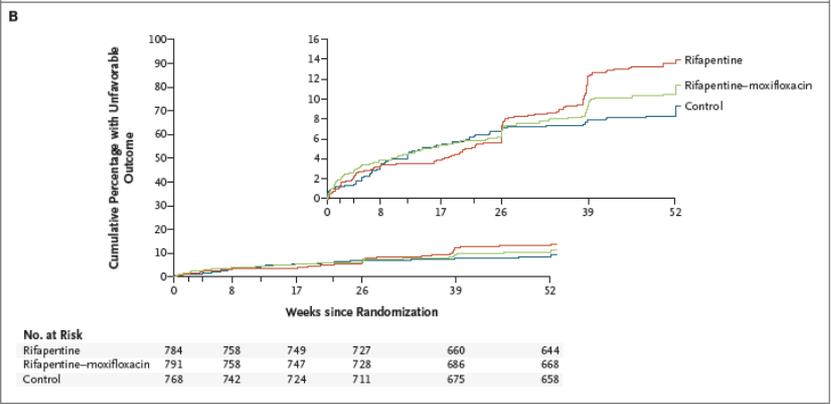
- ❖ Un traitement de 4 mois par rifapentine (P), moxifloxacine (M), isoniazide (H) et pyrazinamide(Z) (**2 mois de HPMZ, suivi par 2 mois de HPM**) pourrait représenter une alternative au traitement standard de 6 mois dans certaines populations, notamment des **immunocompétents**.

ORIGINAL ARTICLE

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

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

Traitement TB pulmonaire 4 mois possible avec Rifapentine & Moxifloxacine



Limites 2HPMZ 2HPM

- ❖ **Rifapentine non disponible** dans la plupart des pays en 2025, malgré plaidoyers
- ❖ **HPMZ : seulement TB pulmonaire, pleurale ou pulmonaire**
- ❖ **Non recommandé pour VIH<100 CD4, grossesse...**
- ❖ 4 mois de fluoroquinolones pour une TB multi-sensible, pour une réduction de durée d'INH/RIF d'1/3 ? **FQ à réserver pour les TB MDR?**
- ❖ Emergence autres **bactéries FQ-R**
- ❖ **EIG**

Limites 2HPMZ 2HPM

❖ Expérience San Francisco 2021-2023

- 30/160 (18,8%) des patients éligibles à traitement court
- 22/30 ont débuté HPMZ
- 18/22 (82%) ont eu un effet secondaire
- **Seulement 9 patients/22 ont complété le traitement**

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

Janice K. Louie,^{1,2} Rocío 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

Adverse events	
Any adverse event	18/22 (81.8)
Mild (CTCAE grade 1) ^f	7/22 (31.8)
Gastrointestinal (nausea and/or vomiting)	4/22 (18.2)
Rash	2/22 (9.0)
Myalgias	1/22 (4.5)
Moderate (CTCAE grade 2) ^f	10/22 (45.5)
Gastrointestinal (nausea and/or vomiting)	5/22 (22.7)
Nausea and/or vomiting with liver function test values >3× upper limit of normal	2/22 (9.1)
Dermatologic	2/22 (9.1)
Dizziness, flushing, palpitations, anxiety	1/22 (4.5)
Severe (CTCAE grade 3) ^f	1/22 (4.5)
Syncope, weakness, nausea, electrolyte abnormality	1/22 (4.5)
HPMZ treatment discontinued due to adverse event(s)	11/22 (50.0)
Median time to first adverse event occurrence (range), d	4.3 (1–63)
Median time to HPMZ cessation (range), d	10.5 (3–70)
Cases who completed HPMZ treatment	9/22 (40.9)
Median time to HPMZ treatment completion (range), d	126 (120–198)



Traitement des formes extra-pulmonaires



Traitement de la tuberculose neuro-méningée

- ❖ Dans la TB neuro-méningée, la **quadrithérapie conventionnelle** pendant les deux premiers mois reste recommandée.
- ❖ En dehors du problème de la résistance aux antituberculeux, s'il existe une **impossibilité d'utiliser un des 4 antituberculeux** de première ligne, il est recommandé de choisir un 4^{ème} agent parmi la famille des **fluoroquinolones** (lévofloxacine ou moxifloxacine)
- ❖ La durée recommandée du traitement de la tuberculose neuro-méningée sensible est de **9 à 12 mois** en fonction de l'étendue des lésions initiales et de l'évolution

Traitement de la tuberculose neuro-méningée

- ❖ La voie d'administration **intraveineuse (IV)** est recommandée au moins les **deux premières semaines** de traitement pour la rifampicine et l'isoniazide (INH).
- ❖ Le groupe recommande la dose initiale de rifampicine de **20 mg/kg/j IV** (argument pharmacocinétique, efficacité clinique non démontrée).

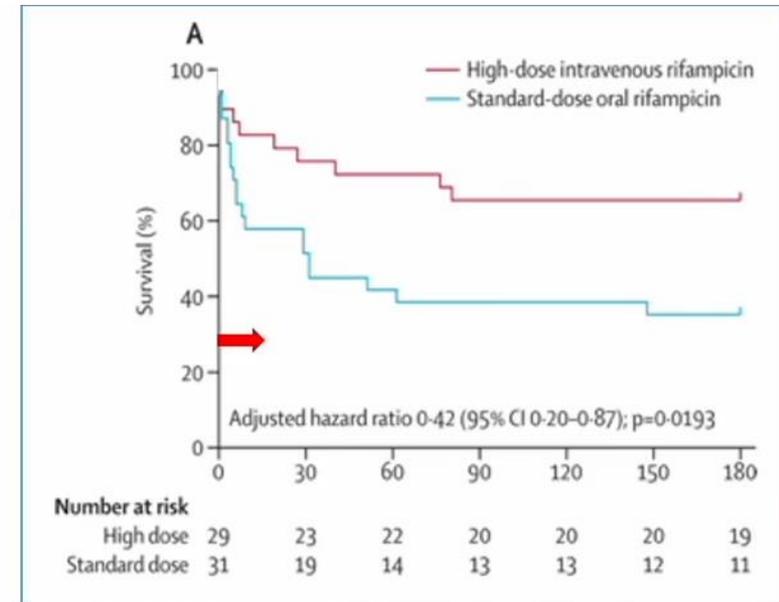
Faut-il augmenter les doses de rifampicine dans la TB méningée?

- ❖ Essai de Phase 2 n= 60 patients
- ❖ Rifampicine 13 mg/kg IV (+/- moxiflo 400 ou 800 mg):
- ❖ pendant les 2 premières semaines
 - bonne tolérance
 - meilleurs dosages
 - mortalité plus faible

Ruslami *et al.* Lancet ID 2013

Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin ➔ 
for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial

Rovina Ruslami*, A Rizal Ganem*, Sofati Dian, Lika Apriani, Tri Hanggono Achmad, Andre J van der Ven, George Borm, Rob E Aarmoutse, Reinout van Crevel



Faut-il augmenter les doses de rifampicine dans la TB méningée?



Intensified Antituberculosis Therapy Regimen Containing Higher Dose Rifampin for Tuberculous Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Mengmeng Zhang¹, Minggui Wang¹ and Jian-Qing He^{2*}

TABLE 1 | Details of each enrolled study.

References	Country	Study type	Number of patient (standard/higher)
Cresswell et al. (15)	Uganda	RCT	61 (21/40)
Heemskerck et al. (11)	Vietnam	RCT	Phase 3 817 (409/408)
Ruslami et al. (10)	Indonesia	RCT	60 (31/29)
Ding et al. (14)	Vietnam	RCT	233 (118/115)
Dian et al. (16)	Indonesia	RCT	60 (20/40)
Wasserman et al. (13)	South Africa	RCT	49 (19/30)

RCT, randomized controlled trial.

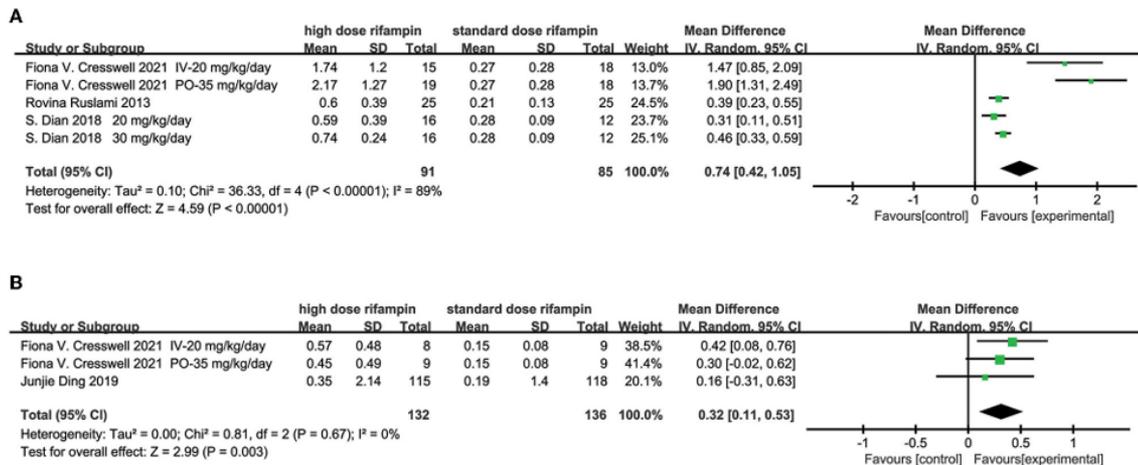


FIGURE 5 | Forest plot results of the concentration of rifampin in CSF. (A) The result in the first 3 days; (B) the result at day 14.

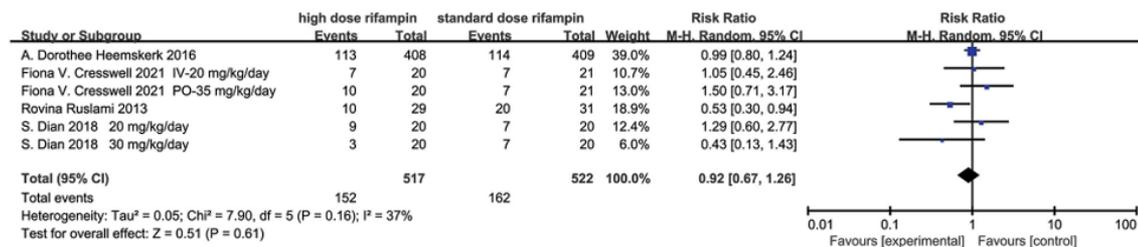


FIGURE 6 | Forest plot result of mortality.

Harvest

HIGH DOSE ORAL RIFAMPICIN FOR IMPROVED SURVIVAL OF TB MENINGITIS

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 ≥ 38 kg, + 3 pills if < 38 kg)

Control: Rif 10mg/kg/day + placebo

(FDC + 4 pills placebo if ≥ 38 kg, + 3 pills if < 38 kg)

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

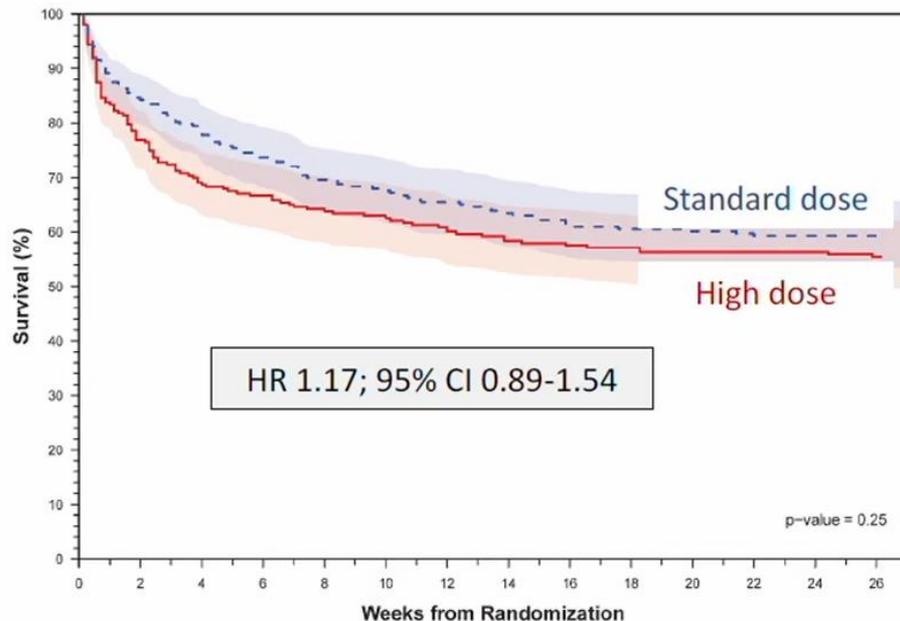
Primary endpoint: 6-month mortality

Powered for 13% absolute survival benefit and 5% LTFU

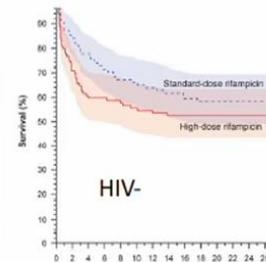
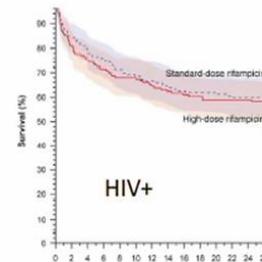
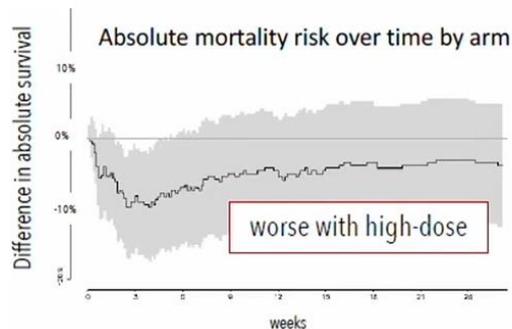
Secondary endpoints:

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

other: PK-PD; cost-effectiveness



	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



Traitement de la tuberculose neuro-méningée

- ❖ Il est recommandé d'intégrer **systematiquement la corticothérapie adjuvante** au traitement antituberculeux d'une tuberculose neuro-méningée.
- ❖ Cette recommandation est valable pour patients immunodéprimés incluant les personnes vivant avec le VIH.
- ❖ Un traitement adjuvant par **anti-TNF alpha** peut être discuté en cas de tuberculose neuro-méningée ou spinale **ne répondant pas suffisamment aux corticoïdes**, ou aux formes **cortico-réfractaires** ou une **réaction paradoxale** d'emblée sévère (pronostic fonctionnel engagé), après avoir éliminé une complication neurochirurgicale potentielle

Tuberculoses osseuses

- ❖ Il est recommandé d'utiliser les **molécules et les posologies conventionnelles** des antituberculeux utilisées pour traiter la tuberculose pulmonaire.
- ❖ En cas d'atteinte tuberculeuse osseuse, **il peut être discuté d'inclure une fluoroquinolone** (lévofloxacine ou moxifloxacine) dans la combinaison antituberculeuse, en substitution à l'ethambutol.
- ❖ Pour une tuberculose avec atteinte ostéoarticulaire, la durée recommandée de traitement est de **6 à 9 mois** en fonction de l'étendue des lésions.

Tuberculose des séreuses

- ❖ **Il n'est pas recommandé de prescrire une corticothérapie adjuvante de façon systématique dans la tuberculose pleurale**, mais elle peut être proposée dans les situations suivantes : épanchement abondant récidivant exposant au risque de pleurésie résiduelle, d'épaississement ou de bride(s) pleurale(s).
- ❖ **Il n'est pas recommandé de prescrire une corticothérapie adjuvante de façon systématique dans la tuberculose péricardique**, mais elle peut être proposée dans les situations suivantes : risque précoce de constriction (échographie cardiaque), épanchement de grande abondance ou récidivant)



Traitement de la tuberculose résistante à l'isoniazide



Traitement de la tuberculose résistance à INH

- ❖ En cas de résistance à l'isoniazide, il est recommandé d'utiliser une **fluoroquinolone à la place de l'isoniazide** pendant toute la durée du traitement, **quel que soit le niveau de résistance**.
- ❖ **L'étude de la sensibilité aux quinolones est recommandée**

Traitement TB résistante à INH 6 mois	
Phase intensive : 2 mois	Moxifloxacin ou Levofloxacin Rifampicine 10 mg/kg/j Ethambutol 20 mg/kg/j
Phase d'entretien : 4 mois	Pyrazinamide 25 mg/kg/j Moxifloxacin ou Levofloxacin Rifampicine 10 mg/kg/j

Conclusion : quelles nouveautés pour le traitement de la tuberculose?

Traitement TB pulmonaire « simple »

- ❖ Durée initiale d'hospitalisation indépendante de l'évolution de l'examen microscopique (pas de contrôle des expectorations avant M2)
- ❖ Arrêt éthambutol si TAG élimine résistance à isoniazide
- ❖ « Ouverture » sur traitements courts avec traitement standard de 4 mois pour TB peu étendues, sans cavernes
- ❖ Quid utilisation de la rifapentine?

Conclusion : quelles nouveautés pour le traitement de la tuberculose?

Traitement TB extra-pulmonaire

- ❖ TB neuro-méningée
 - ❖ Traitement IV initial
 - ❖ Discuter augmentation modérée (20 mg/kg) des doses de rifampicine
- ❖ Pas de corticothérapie systématique en cas d'atteinte séreuse
- ❖ Discuter fluoroquinolone à la place de éthambutol pour atteintes osseuse

Traitement TB résistante INH

- ❖ Place des fluoroquinolones



Merci pour votre attention!

Questions?