



**Grand-Bassam**  
Côte d'Ivoire



## COURS RECHERCHE et CLINIQUE

Grand-Bassam / Côte d'Ivoire

Du 4 au 7 avril 2019

**TUBERCULOSE**

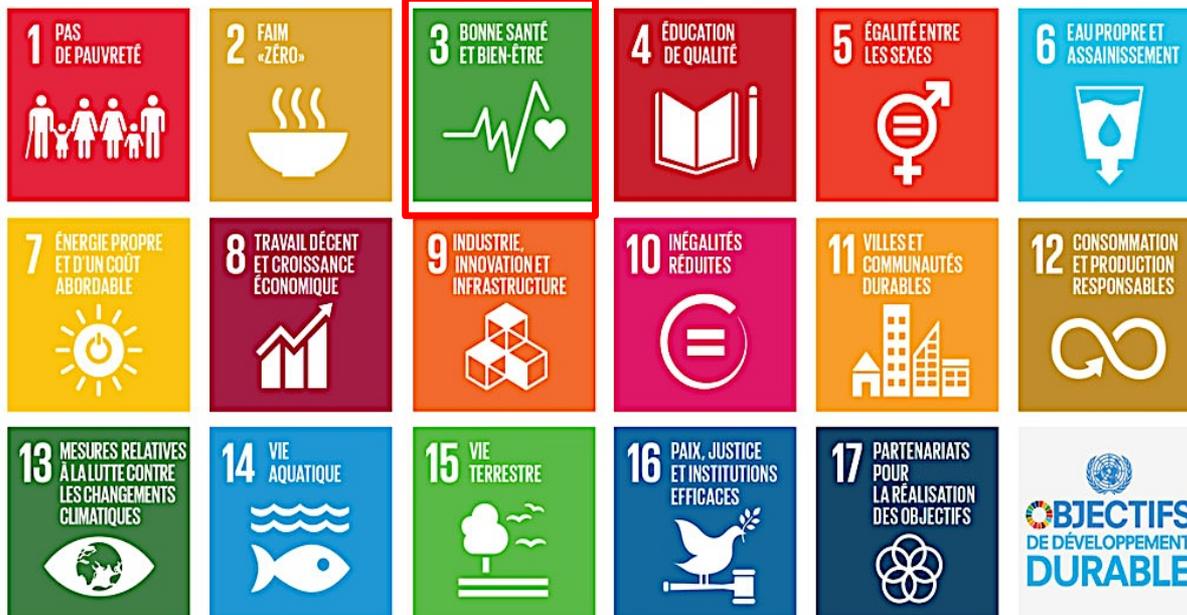
**Pr Louise Fortes**



## Introduction

***Incidence tuberculose*** : 10,0 millions de cas [OMS,2018]

### OBJECTIFS DE DÉVELOPPEMENT DURABLE



Réduire  
**90 % taux d'incidence**  
**95 % nombre de décès**



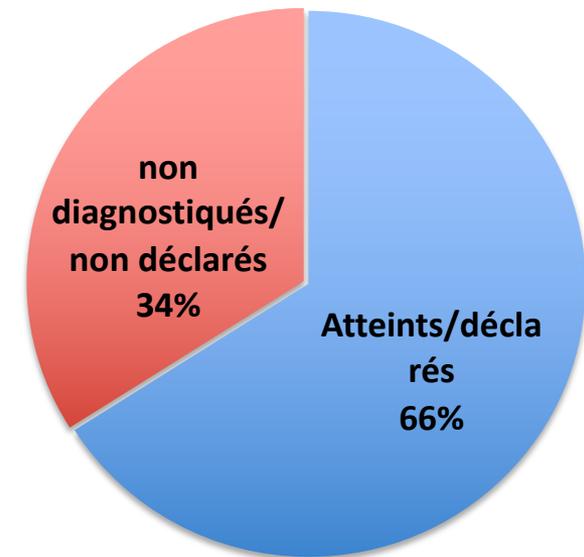
**d'ici à 2030**





## Challenges et défis

- **Co-infection TB/VIH = 1<sup>ère</sup> infection opportuniste, Stade 3 ou 4 (OMS)**
- **Tuberculose multirésistance**
- **Tuberculose de l'enfant**
- **Contrôle de l'infection**
- **Infection tuberculeuse latente**

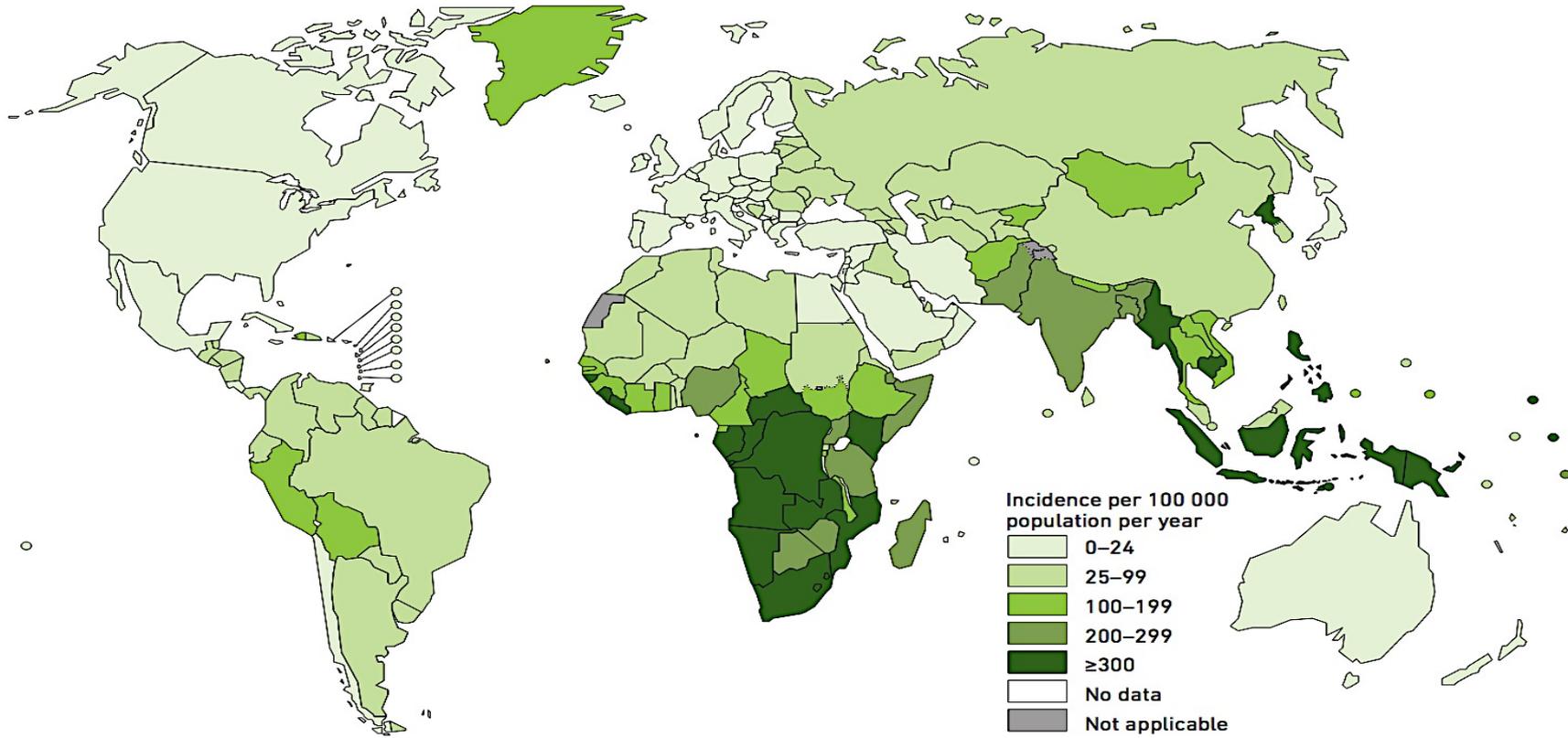




- **Incidence** : 10,0 millions de cas [OMS,2018]
- **Nombre de décès** : 1,6 millions
- **Prévalence HIV** : 9,2% (72% Afrique)
  - Nombre cas : 920 000
  - Nombre de décès : 300 000 cas
- **TB-RR/MDR** : 558 000 cas



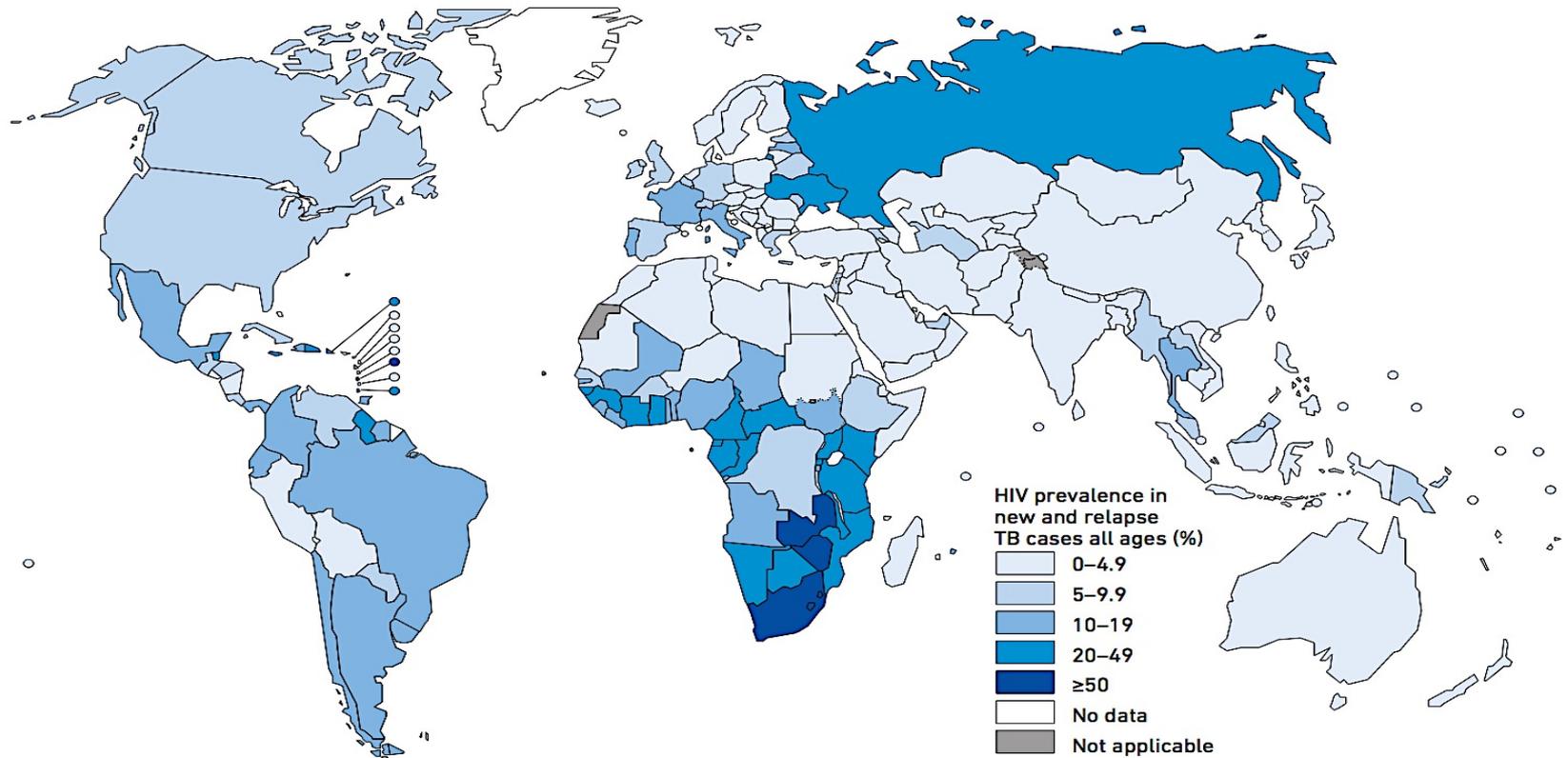
# Incidence tuberculose 2017



**Asie du Sud Est (44%); Afrique (25%)**



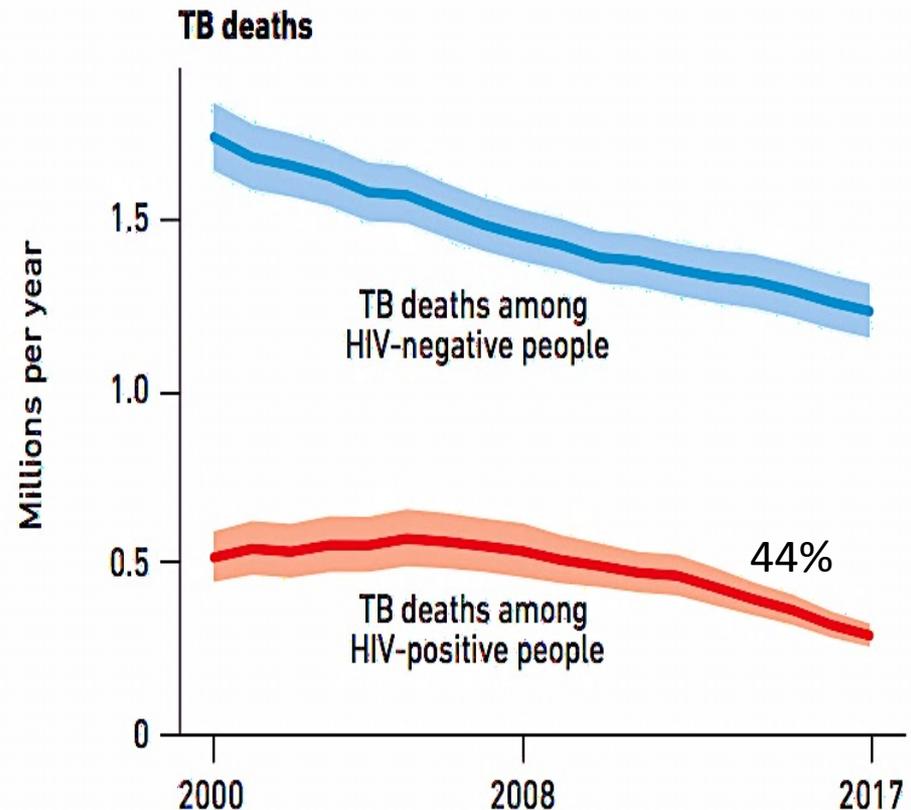
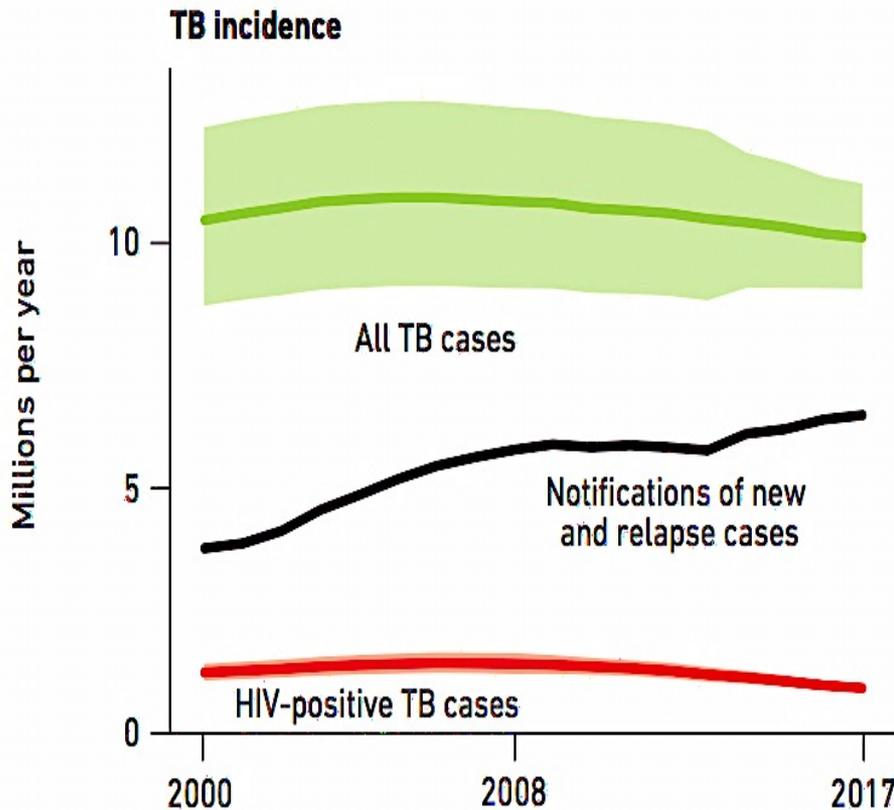
# Prévalence VIH/Tuberculose, 2017



Prévalence globale : 9,2%

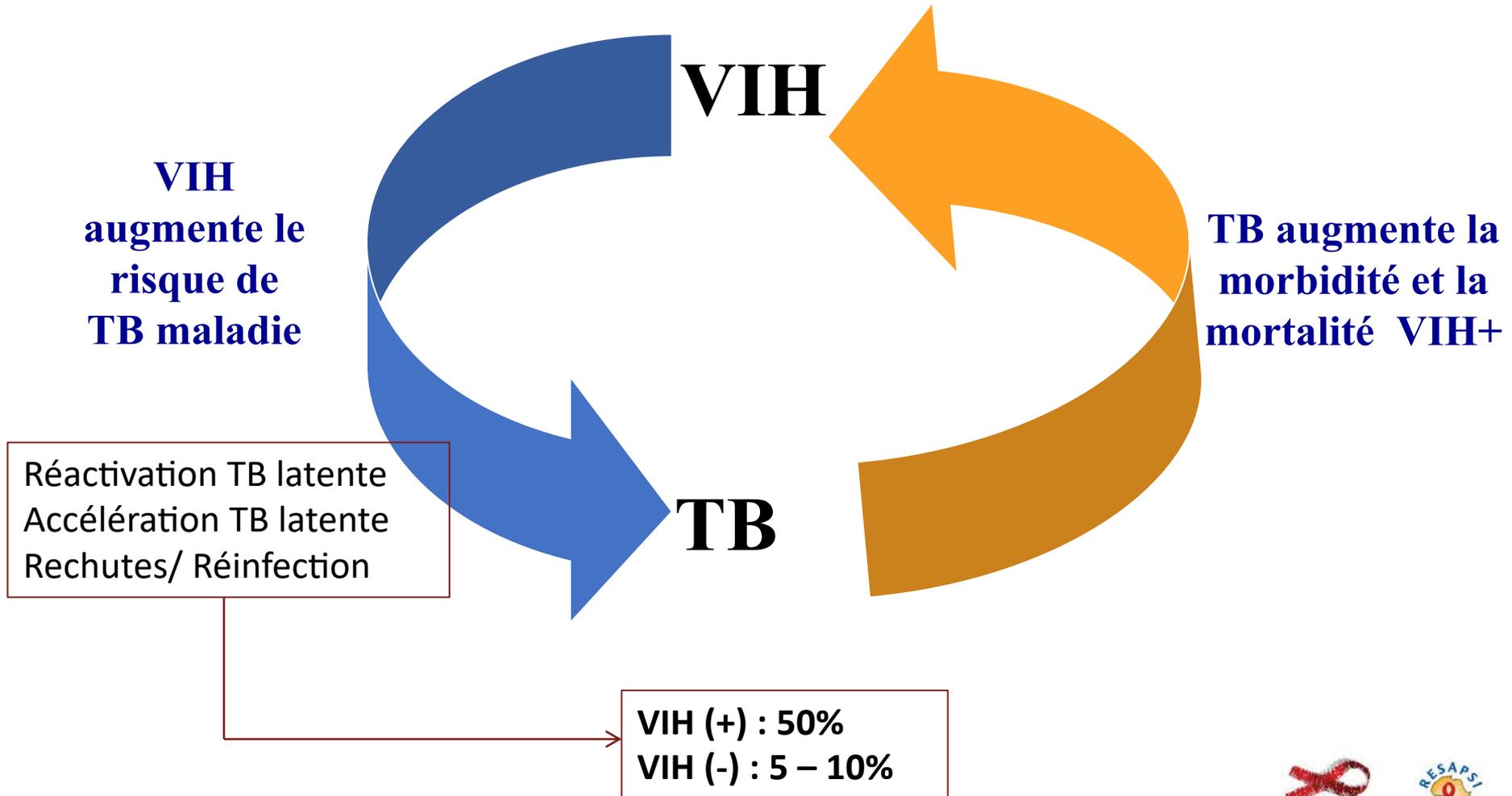
Afrique : 27%

# Evolution des indicateurs



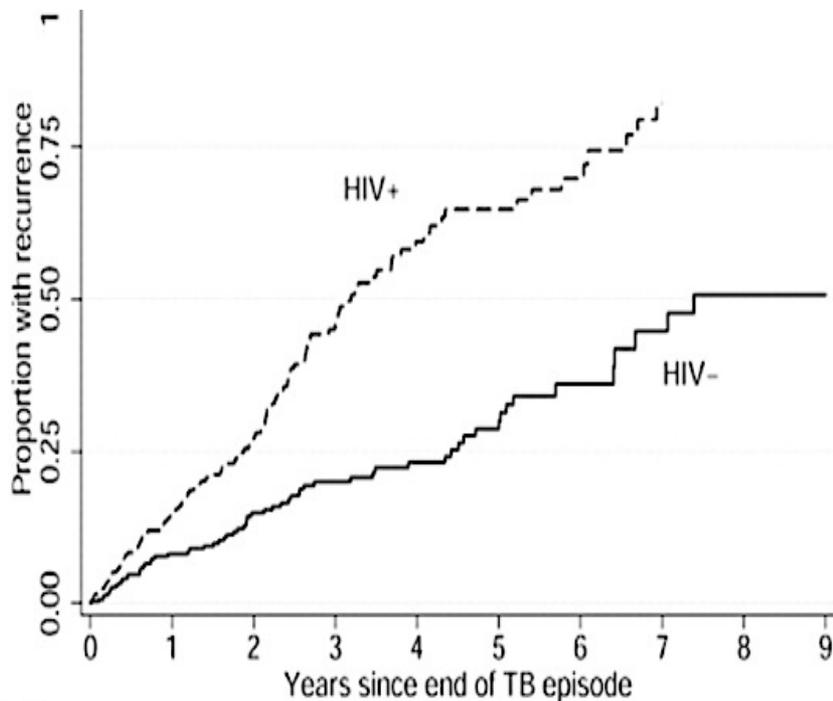
1,5% (2000 – 2017) but we need to accelerate to 4–5% per year by 2020 and to 10% per year by 2025

# ASSOCIATION MORBIDE : Interaction TB/VIH



# High rates of recurrence in HIV-infected and HIV-uninfected patients with tuberculosis

[Glynn JR et al, J Infect Dis. 2010]



Number at risk  
 HIV - 321 221 167 120 84 54 28 19 11 0

Episode	HIV-negative cases per 100 PYAR (95% CI)	HIV-positive cases per 100 PYAR (95% CI)
Incidence of new pulmonary tuberculosis		
Overall	0.75 (0.67–0.84)	3.7 (3.3–4.1)
In 2003/2004	1.2 (0.89–1.7)	8.4 ( 6.2–11.2)
≥10 years after seroconversion to HIV		10.0 (6.5–15.5)
Recurrence		
Overall	7.7 (6.1–9.8)	19.7 (16.4–23.7)
Estimated recurrence due to reinfection <sup>a</sup>	4.3 (2.2–8.3)	24.4 ( 17.2–34.8)





## Interaction TB/VIH

### • *Impact du VIH sur la tuberculose*

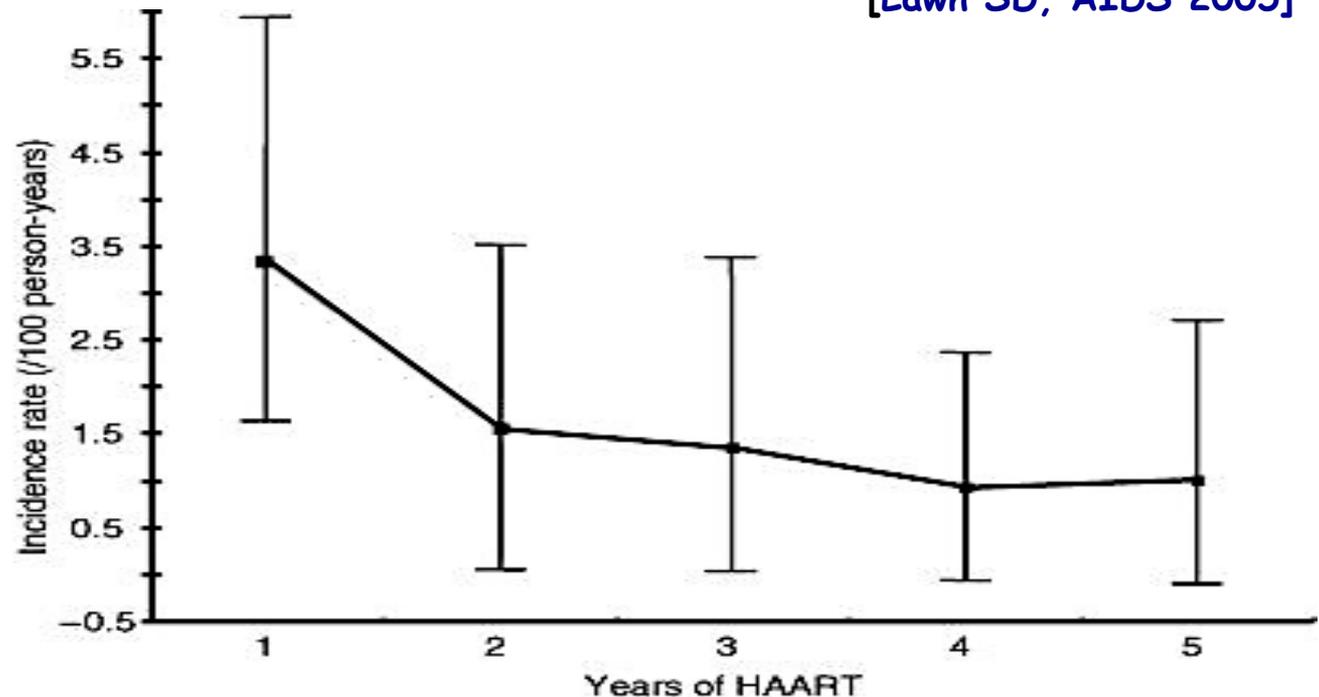
- ✓ Augmentation du risque de la TB (réactivation, progression, rechute)
- ✓ Surmortalité → VIH (+) : 18,8% versus VIH (-) 3,5% [Straetemans M, PLoS One. 2011 ]

### • *Impact de la tuberculose sur le VIH*

- ✓ Co-facteur progression VIH
- ✓ Inflammation due à TB => ↗ charge virale VIH [Goletti D, J Immunol, 1996]; [Day JH, J Infect Dis. 2004]
- ✓ Augmentation incidence infections opportunistes => Mortalité

# Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART

[Lawn SD, AIDS 2005]



No. patients at risk	346	294	238	201	112
No. with tuberculosis	11	5	4	4	3
Incidence (/100 person-years) (95% CI)	3.35 (1.67–5.98)	1.56 (0.51–3.65)	1.36 (0.37–3.47)	0.9 (0.26–2.40)	1.01 (0.21–2.96)

# Cas suspect TB



**Asthéni  
e**

**Sueurs nocturnes**



**Toux >15 jours**

**Fièvre vespérale**



**Amaigrissement**



## Tuberculose pulmonaire commune

- **Symptômes fortement évocateurs**

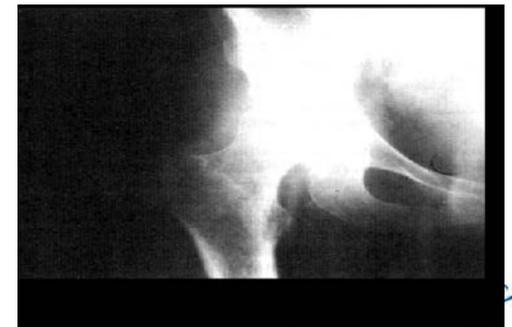
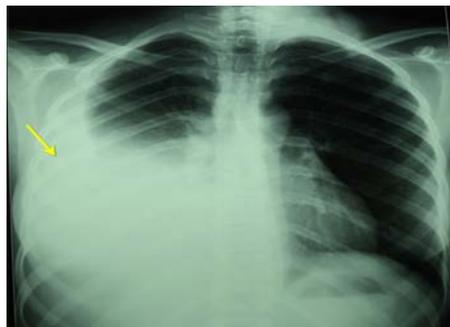
- Toux prolongée inexpliquée  $\geq 2$  sem (Norme OMS1)
- Douleurs thoraciques
- Hémoptysie

- **S. physiques**: sd condensation pulmonaire



## Localisations extra-pulmonaires

- *Ganglionnaire* : adenopathie inflammatoire évoluant vers fistulisation
- *Séreuses* (ascite, pleuresie..) : lymphocytaire excutative
- *Neuroméningée* : LCR clair lymphocytaire
- *Osseuses ou ostéoarticulaires* (Mal de Pott...)





# COURS Recherche / Clinique

Édition 2019 du 4 au 7 avril

Grand-Bassam - Côte d'Ivoire



## Quelles sont les particularités Co-infection TB/VIH ?





## Co-infection TB/VIH

### Aspects en fonction du degré d'immunodépression

#### Stade précoce (CD4+ >200/ mm<sup>3</sup>)

- TB pulmonaire comparable à ceux des sujets VIH (-)
- Bacilloscopie positive

#### Stade avancé (CD4+ < 200/mm<sup>3</sup>)

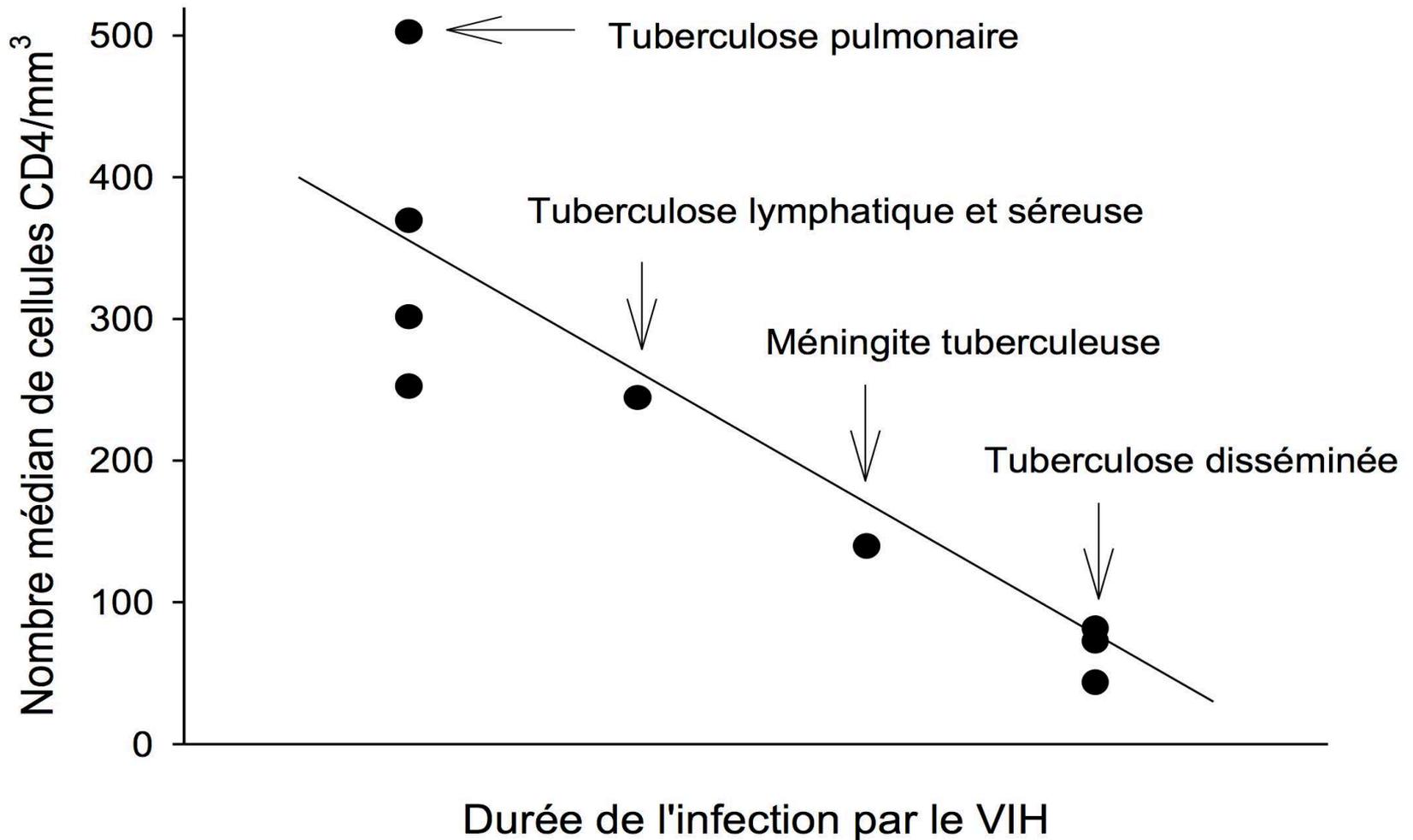
- Formes extra-pulmonaires
- Formes disséminées
- Bacilloscopie négative



**Difficultés diagnostiques**

# Corrélation taux de CD4 et formes cliniques TB

[De Cock KM, et al. J Am Med Assoc, 1992]

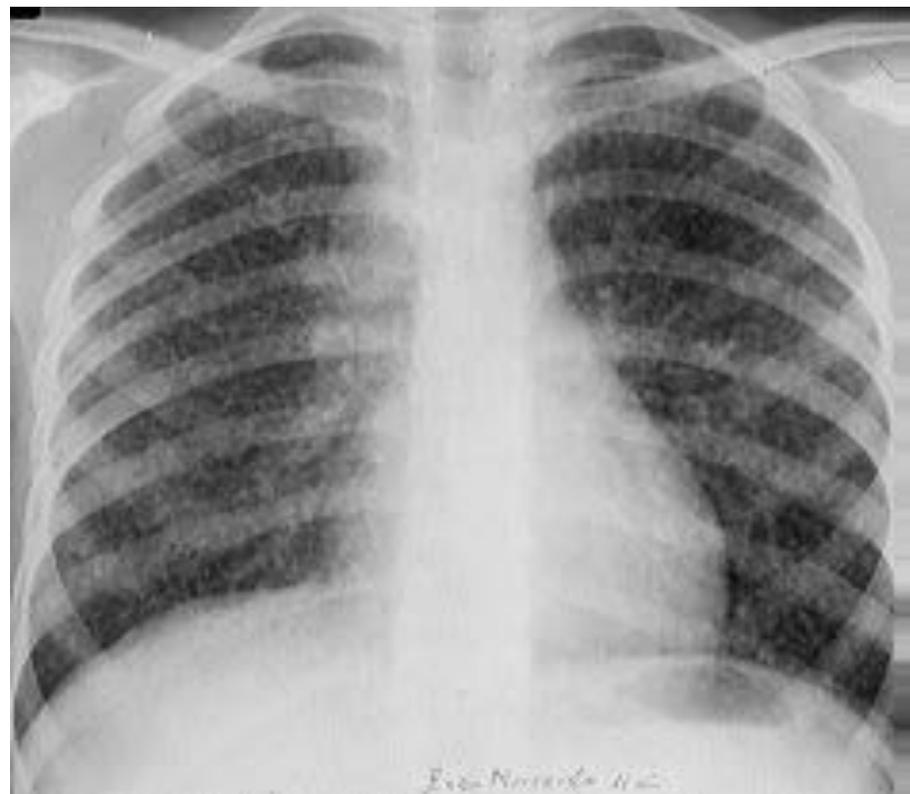




## Aspects radiologiques TB pulmonaire



**Infiltrat + Cavernes**

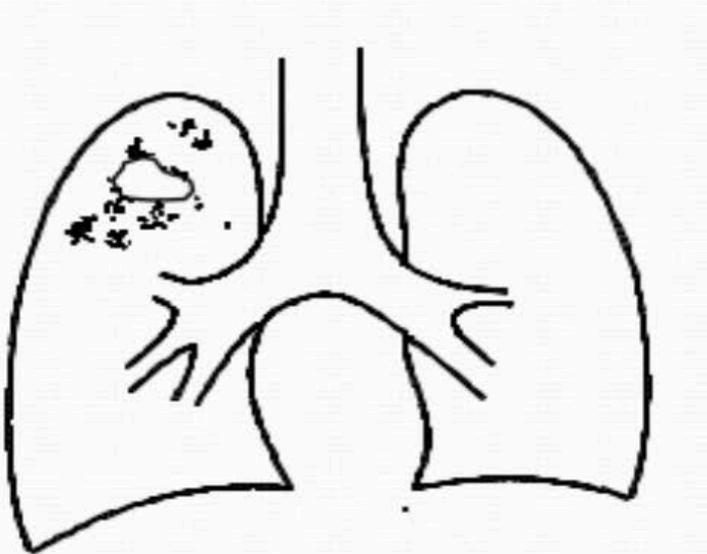


**Miliaire**

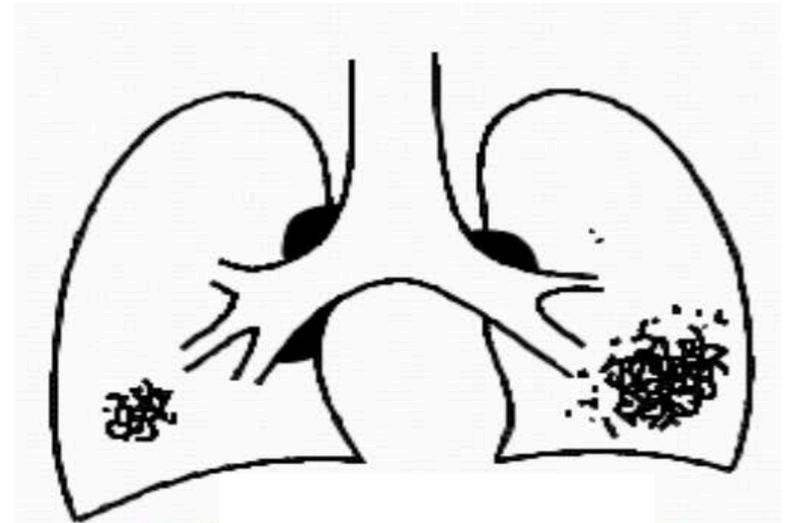
[Hane A, Rev Mal Respir 2008]

# Particularités radiologiques

## Co-infection TB/VIH



**Stade précoce ( $CD4+ > 200/ mm^3$ )**  
Aspects radiologiques comparables  
à ceux observés VIH (-)  
- Infiltrats des lobes supérieurs et  
- cavernes



**Immunodépression sévère ( $CD4+ < 200/ mm^3$ )**  
Images atypiques  
- Images interstitielles volontiers aux bases  
- Miliaires, bilatérales  
- adénopathies et/ou à une pleurésie



## Quoi de neuf : Diagnostic ?



## - Test IGRA ou ELISPOT (Interferon- $\gamma$ Release Assays)

QuantiFERONTB - Gold<sup>®</sup>; T-S P O T.T B<sup>®</sup>

- Mesure in vitro la sécrétion d'IF- $\gamma$  par cellules T en présence Ag *M. tuberculosis*
  - Une seule visite, pas impact BCG, Spécificité ++
  - **Limite** : réponse décroît avec la baisse du taux de CD4+
- Différence entre TB maladie/TB-infection : Non

[Karam F. , PLoS ONE, 2008]

[Klautau GB, BMC infect Dis, 2018]



© University of Oxford, Hutchings Claire

Résultats d'un test IGRA : chaque point violet ou «spot» correspond à une cellule T sécrétant l'interféron- $\gamma$ .



## Interferon- $\gamma$ release assay as a sensitive diagnostic tool of latent tuberculosis infection in patients with HIV: a cross-sectional study

[\[BMC Infect Dis. 2018; 18: 585\].](#)

Test	Measure	Estimate	CI 95%	
IGRA	Se	98.55	92.19	99.96
	Es	66.67	43.03	85.41
	PPV	90.67	81.71	96.16
	NPV	93.33	68.05	99.83

Test	Measure	Estimate	CI 95%	
TST	Se	69.57	57.31	80.08
	S	47.62	25.71	70.22
	PPV	81.36	69.09	90.31
	NPV	32.26	16.68	51.37



## - Microscopie

### *Prélèvements* : produits pathologiques

- Crachats

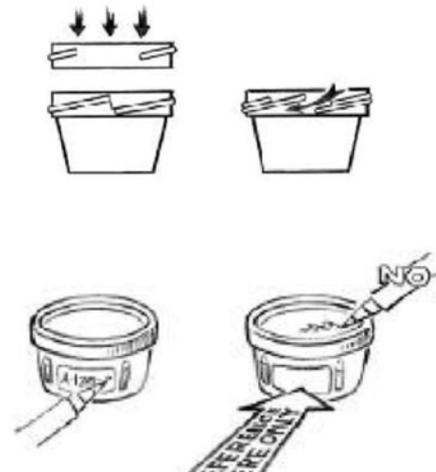


3 échantillons  $\longrightarrow$  2 échantillons successifs

- 80% des cas (+) = 1<sup>er</sup> prélèvement
- 15% des cas (+) = 2<sup>ème</sup> prélèvement
- 5% des cas (+) = 3<sup>ème</sup> prélèvement

Spot-morning

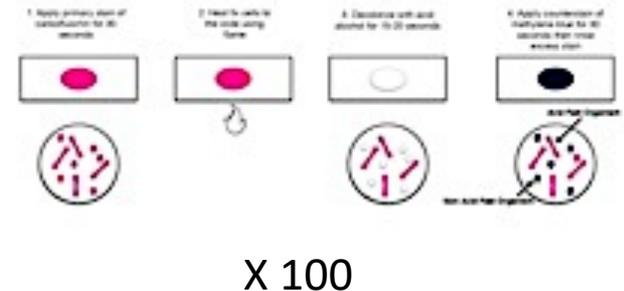
Spot-spot



# Microscopie

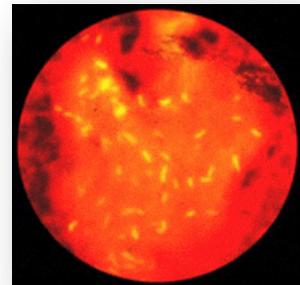
## ■ *Coloration Ziehl–Neelsen (ZH)*

- Seuil de détection :  $10^4$  BAAR/ml
- Sensibilité : 50 – 70% (pulmonaire)
- Limites : Localisations extra-pulmonaires (Se : 10 - 20%), enfants, VIH (20 - 40%)



## ■ *Coloration fluorescente à l'auramine*

- Lampe mercure → Light emitting diode (LED)+++  
Se : 66, 9% [60,5 – 72,7] ; Sp 96,8% [93,1 – 98,6]



X 25

# Comparison of Ziehl-Neelsen and fluorescence microscopy

[Kivihya-Ndugga LEA ; Int J Tuberc Lung Dis, 2003]

Test system	Sensitivity % (95%CI) <sup>a</sup>	Specificity % (95%CI)
ZN microscopy		
1st spot specimen	32 (28–36)	100 (100–100)
2nd early morning specimen	47 (43–51)	99 (98–100)
3rd spot specimen	31 (27–35)	99 (98–100)
Any with one positive	60 (57–63)	98 (98–99)
Any with two positive	35 (32–38)	100 (99–100)
FM microscopy		
1st spot specimen	67 (63–71)	99 (98–100)
2nd early morning specimen	73 (70–77)	99 (99–100)
3rd spot specimen	70 (66–74)	99 (98–100)
Any with one positive	78 (75–80)	98 (98–99)
Any with two positive	72 (69–75)	99 (99–100)

ZN: Ziehl–Neelsen

FM Fluorescence microscope





## Milieux de culture

Culture en milieu solide

Milieu de Löwenstein-Jensen  
Milieu de Löwenstein-Jensen + 0,2% de pyruvate de sodium  
Milieu de Coletsos  
Milieu de Middlebrook 7H11

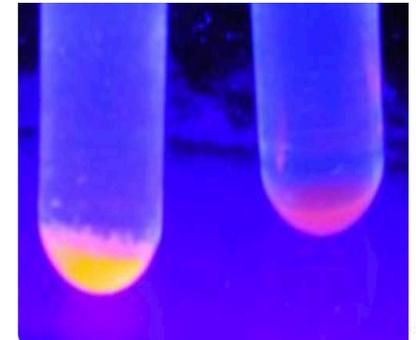


**Colonies**

Culture en milieu liquide

Milieu de Middlebrook 7H9  
Milieu Bactec\* 460 TB  
Milieu BBL\* MGIT  
Milieu MB / Bact T<sup>TM</sup>

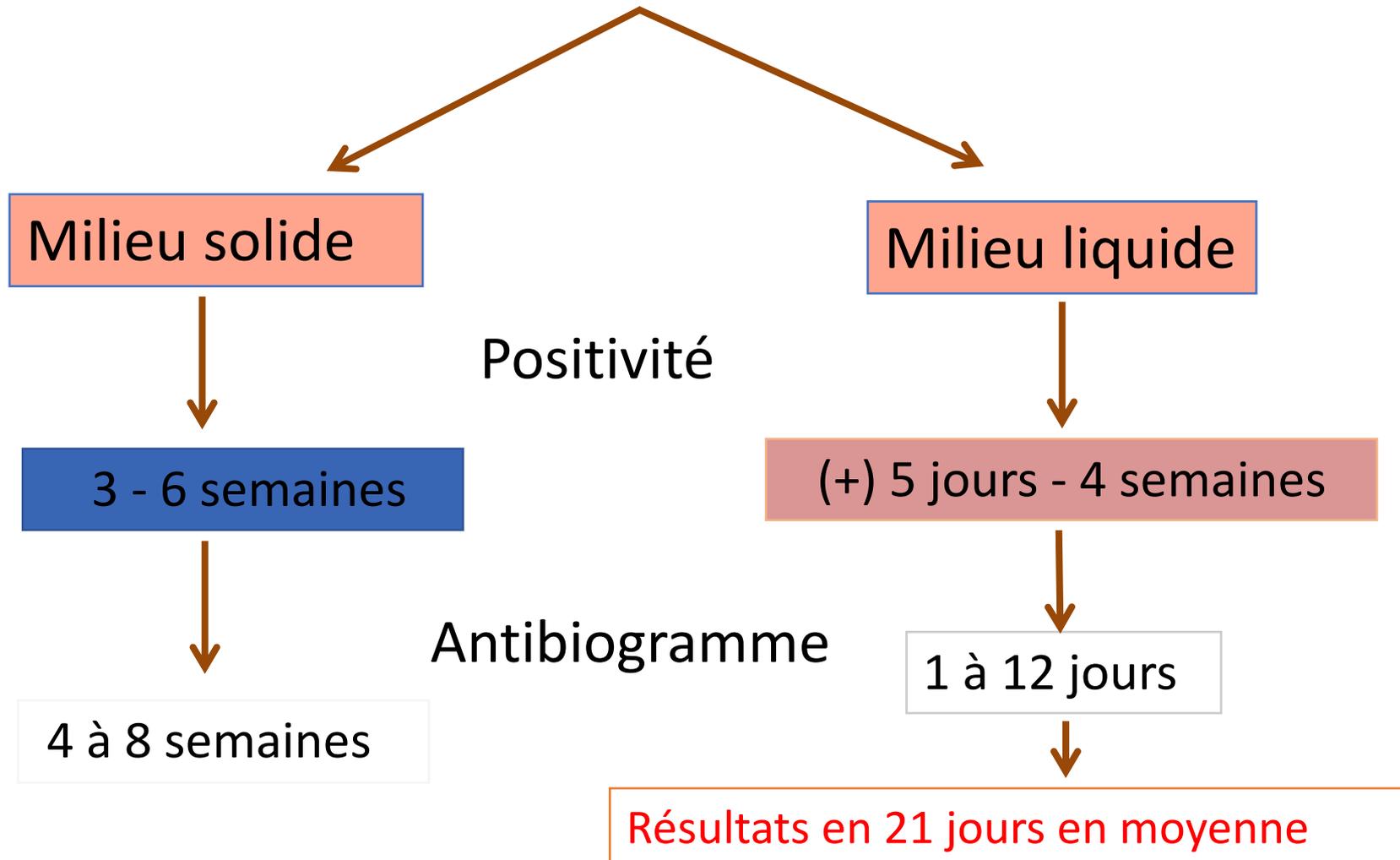
+ -



Culture en milieu diphasique

Milieu BBL\*Septi-Check AFB<sup>TM</sup>

# Culture : méthode de référence





## Culture

### - Identification du complexe *tuberculosis*

#### ■ **Identification antigénique** : Protéine MPT64

Se : 100%, Sp :96,4%

#### ■ **Identification moléculaire** : test d'hybridation moléculaire

- *Sondes Accuprobe\** (2 heures)
- *Sonde sur bandelette: lineprobe assay (LPA)*

Inno-lipa Mycobacteria\*

GenoType\* Mycobacterium CM/AS

GénoType\* MTBC

# COURS Recherche / Clinique

Édition 2019 du 4 au 7 avril

Grand-Bassam - Côte d'Ivoire

## Protéine MPT64

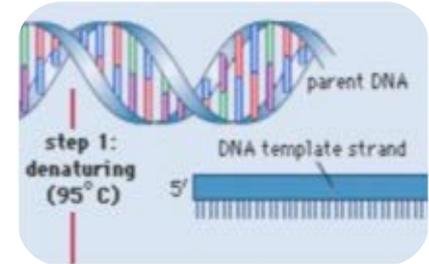


## lineprobe assay (LPA)

marker line		
Conjugate control - 1		Conjugate control
MYC genus - 2		<i>Mycobacterium</i> genus
MTB complex - 3		MTB complex
MKA-1 - 4		<i>M. kansasii</i> I
MKA-2 - 5		<i>M. kansasii</i> II
MKA-3 - 6		<i>M. kansasii</i> III, IV, V
MDE - 7		<i>M. xenopi</i>
MGO - 8		<i>M. goodii</i>
MGV - 9		<i>M. goodii</i>
MSI - 10		<i>M. simiae</i>
MMU - 11		<i>M. mageritense</i> + <i>M. ulcerans</i>
MCE - 12		<i>M. celatum</i>
MAIS - 13		MAIS complex
MAV - 14		<i>M. avium</i>
MIN-1 - 15		<i>M. intracellulare</i> 1
MIN-2 - 16		<i>M. intracellulare</i> 2
MSC - 17		<i>M. scrofulaceum</i>
MML - 18		<i>M. mageritense</i>
MHP - 19		<i>M. haemophilum</i>
MCH-1 - 20		<i>M. chelonae</i> I, II, III, IV
MCH-2 - 21		<i>M. chelonae</i> III
MCH-3 - 22		<i>M. chelonae</i> I
MFO - 23		<i>M. fortuitum</i> complex
MSM - 24		<i>M. smegmatis</i>



## Biologie moléculaire



### - Technique d'amplification génique

- **PCR par ampliation de l'ARN 16S, séquence d'ARN**
- **LAMP test** Hain Genotype MDRTB
- **PCR en temps réel**

### + **Détection résistance aux antibiotiques**

- Inno-lipa Rif. TB [culture : Se 93% Sp 100%]; prélèvement (Se 80% Sp 100%)
- Hain Genotype MDRTB , GenoType MTBDRs/
- **GeneXpert MTB/RIF**



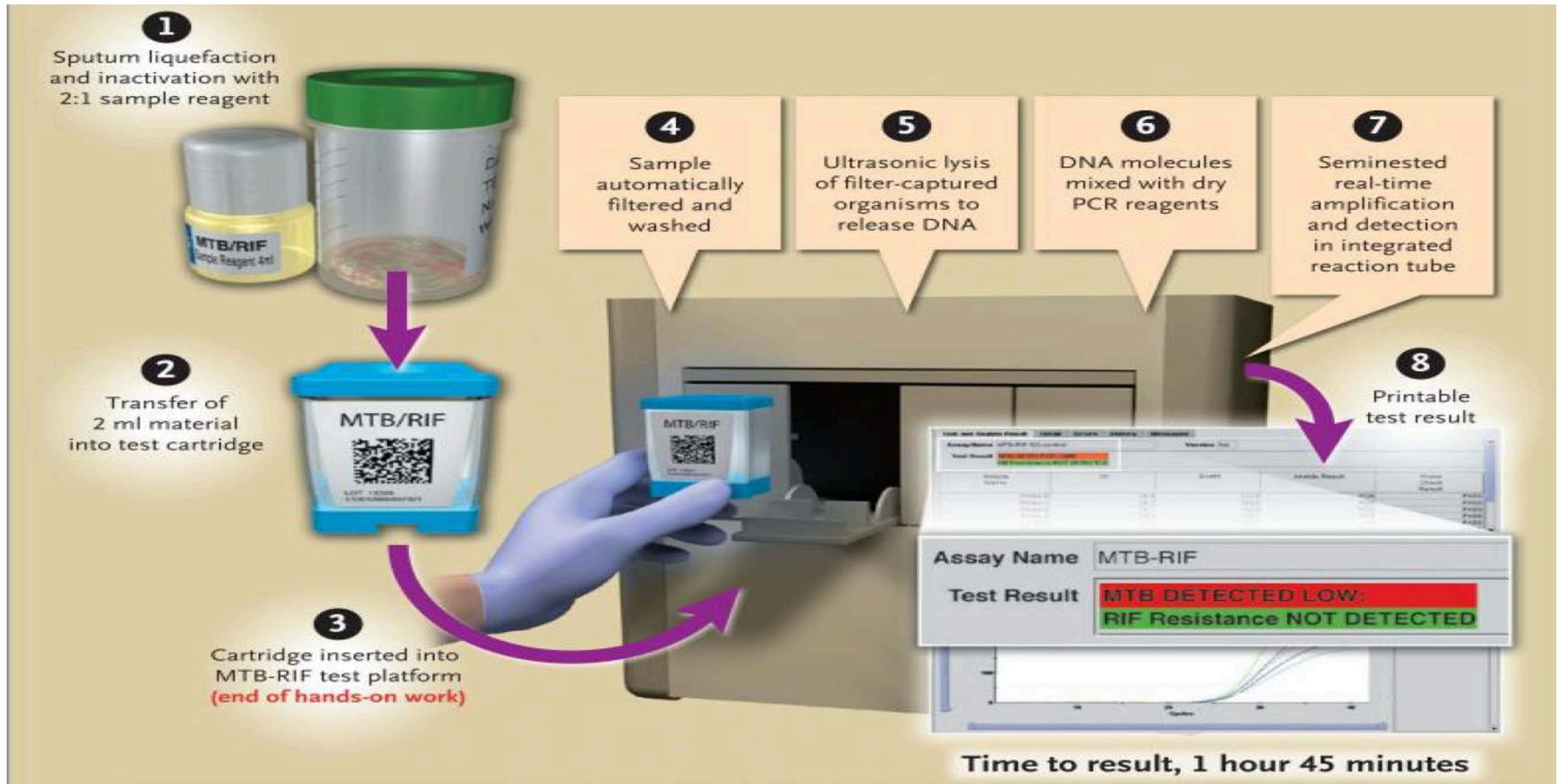
# COURS Recherche / Clinique



Édition 2019 du 4 au 7 avril

Grand-Bassam - Côte d'Ivoire

## Gen-Xpert





## Gen-Xpert/ TB pulmonaire

### Microscopie (+)

Se : 89% [85% - 92%]

### Microscopie (-)

Se : 67% [60% - 74%]

Sp : 96% [95% - 99%]

### Global

Se : 89% [85% - 92%]

Sp : 99% [95% - 99%]

# Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary and pulmonary tuberculosis when testing non-respiratory samples: a systematic review

[Maynard-Smith et al. BMC Infectious Diseases, 2014]

**Table 2 Sub-analyses of sensitivity and specificity by sample type and smear status**

Sample	Statistical model for pooled estimates	Number of studies	Sensitivity		Specificity	
			Pooled estimate (95% CI)	Median (IQR)	Pooled estimate (95% CI)	Median (IQR)
CSF	Cannot calculate	10		0.85 (0.75 – 1.00)		1.00 (0.98 – 1.00)
Pleural fluid	Bivariate	9	0.34 (0.24 – 0.44)	0.37 (0.27 – 0.72)	0.98 (0.96 – 0.99)	1.00 (0.98 – 1.00)
Non-pleural serous fluid	Cannot calculate	4		0.67 (Range 0.00 – 1.00)		1.00 (Range 1.00 – 1.00)
All tissue	Bivariate	12	0.88 (0.77 – 0.95)	0.90 (0.73 – 0.99)	0.98 (0.87 – 0.99)	1.00 (0.89 – 1.00)
Lymph node biopsy/FNA	Bivariate	7	0.96 (0.72 – 0.99)	0.97 (0.71 – 1.00)	0.93 (0.70 – 0.99)	1.00 (0.94 – 1.00)
Gastric aspirate	Bivariate	8	0.78 (0.69 – 0.86)	0.85 (0.74 – 1.00)	0.99 (0.98 – 0.99)	1.00 (0.99 – 1.00)
Smear positive	Random effects	9	0.95 (0.91 – 1.00)	1.00 (0.98 – 1.00)		
Smear negative	Random effects	10	0.69 (0.60 – 0.80)	0.69 (0.61 – 0.83)		

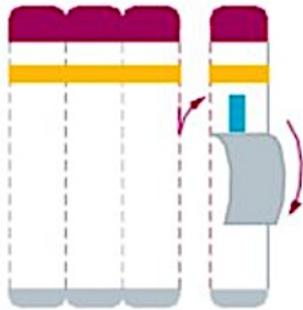


## Antigène

- **Détection de Lipoarabinomannane (LAM)**
  - Test immunochromatographique
  - Facile, rapide, peu coûteux

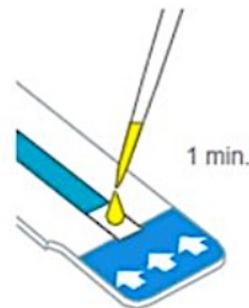
### 1. Prepare Test

Tear one strip from the right and remove cover.



### 2. Add Sample

Apply 60µL of urine to sample pad.



### 3. Read Results

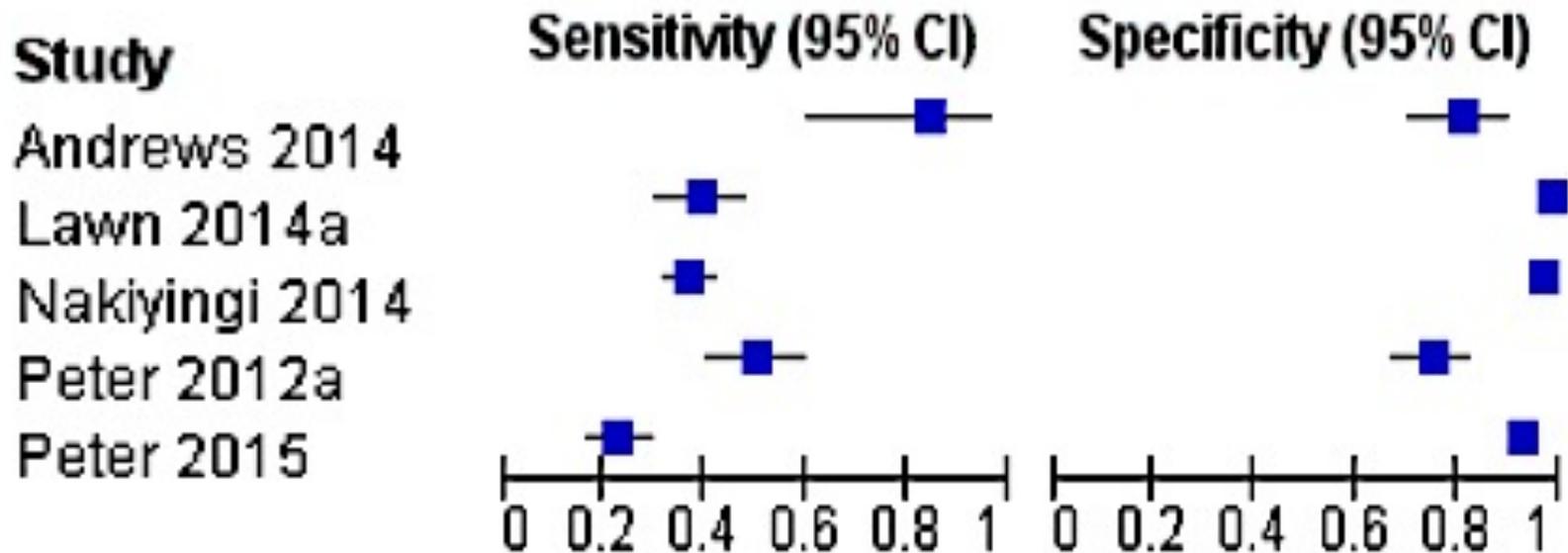
Wait 25 minutes and read the results.



Line	Positive	Negative	Invalid
Control			
Patient			



## *Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in HIV-positive adults (Review)*

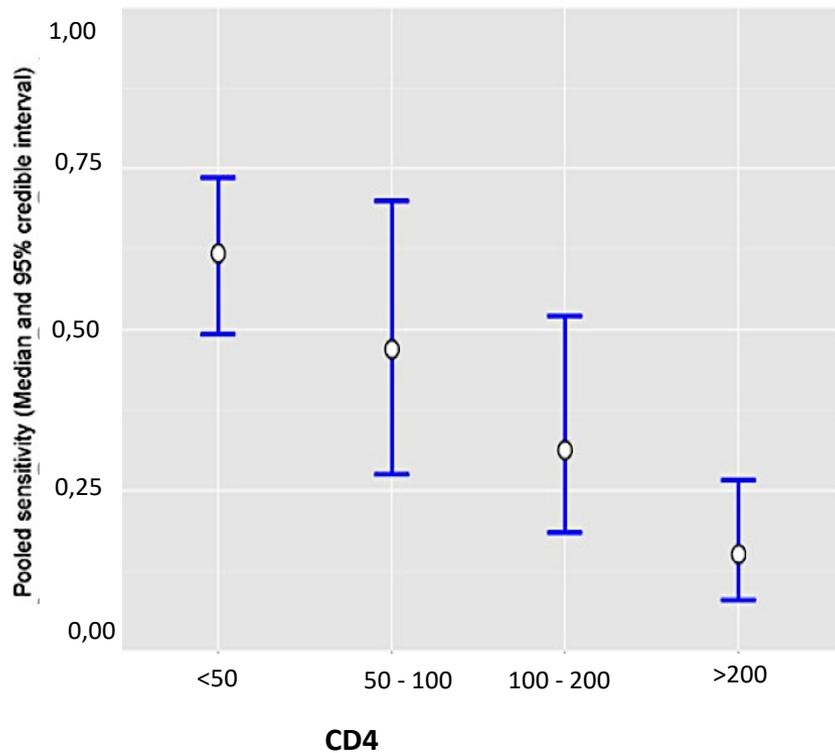


Se 44% [95% IC :31- 60%]

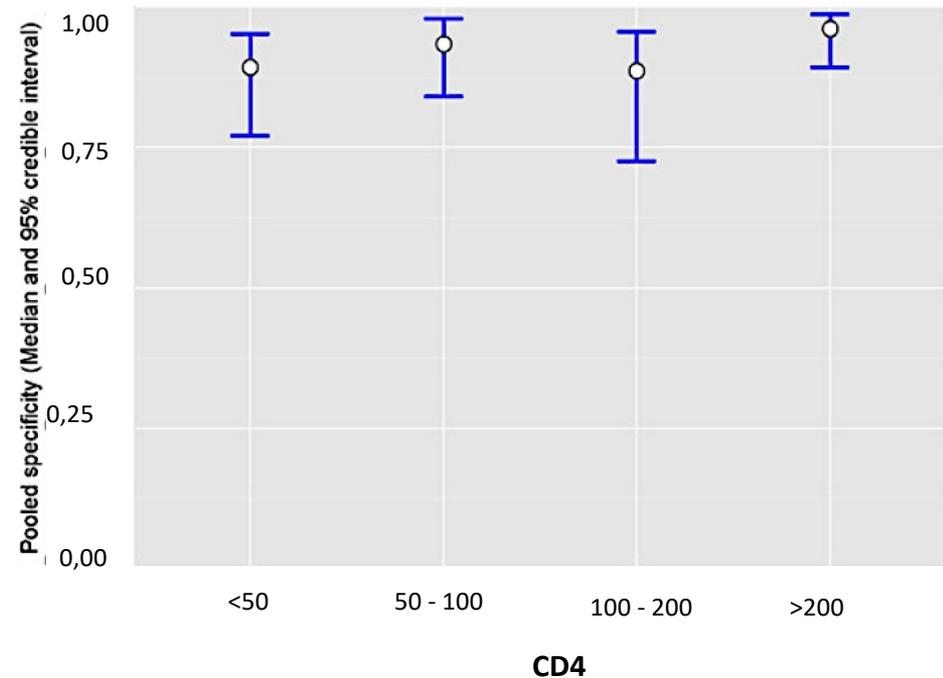
Sp 92% [95% IC: 83-96%]

# LF-LAM/VIH

Se 44% [95% IC :31- 60%]



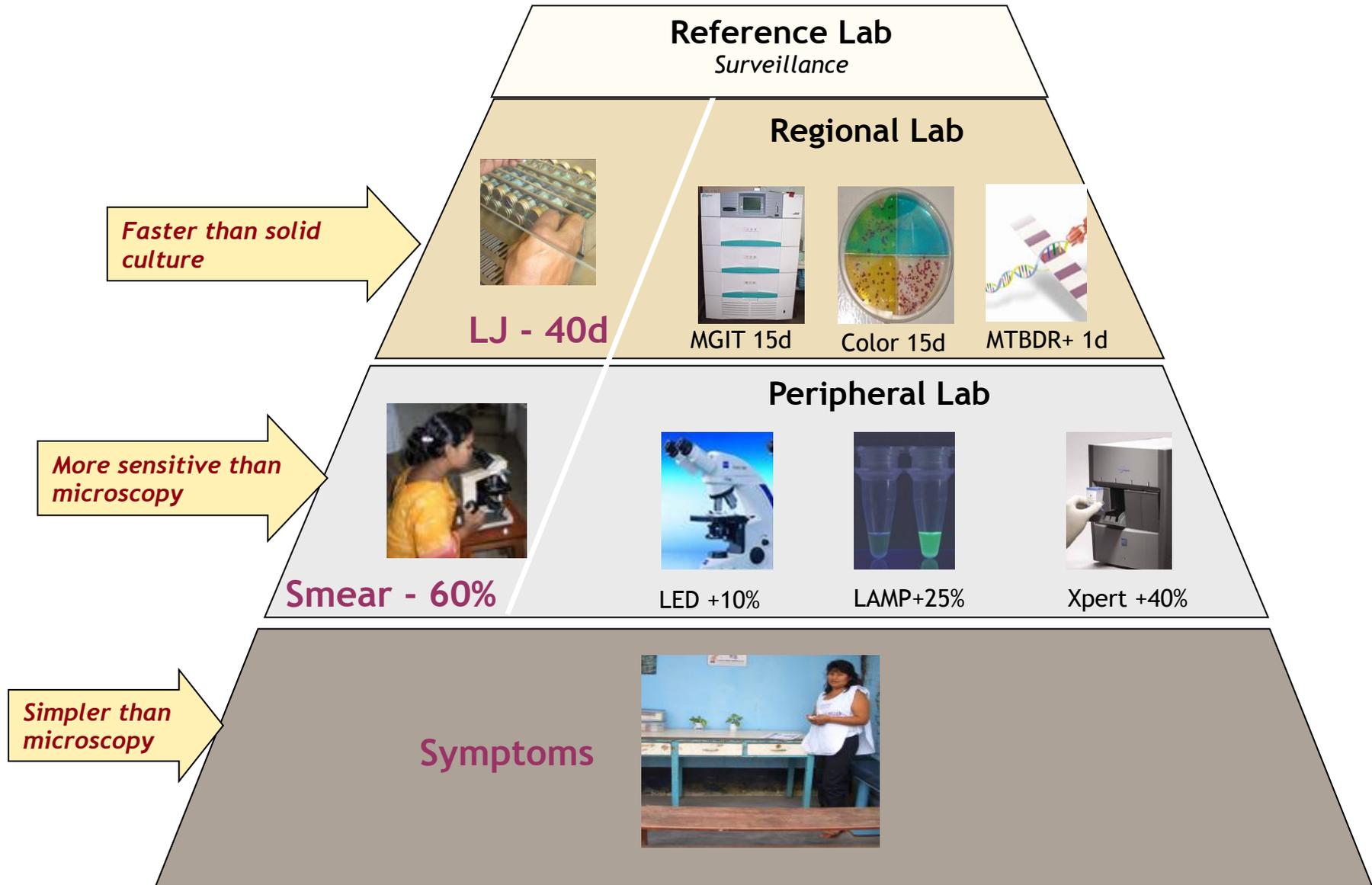
Sp: 92% [95% IC: 83-96%]



[Shah M, Cochrane Database of Systematic Reviews 2016



# Apport des différents tests diagnostiques





# COURS Recherche / Clinique

Édition 2019 du 4 au 7 avril Grand-Bassam - Côte d'Ivoire



## Quelle prise en charge ?

# Traitement tuberculose sensible

- 1944: discovery of streptomycin (S) and para-amino salicylic acid (PAS)
- 1952: discovery of isoniazid (H)
- 1960s: PAS replaced by thiacetazone (T)  
18 month therapy with 2SHT→16HT
- 1970s: BMRC trials:  
Rifampicin (R) + Pyrazinamide (Z) allow treatment shortening to 6 months  
Rifampicin is beneficial throughout therapy  
Introduction of Ethambutol (E)

2004: IUALTD Study A: 2 months RHZE → 4 months RH





## Traitement tuberculose sensible

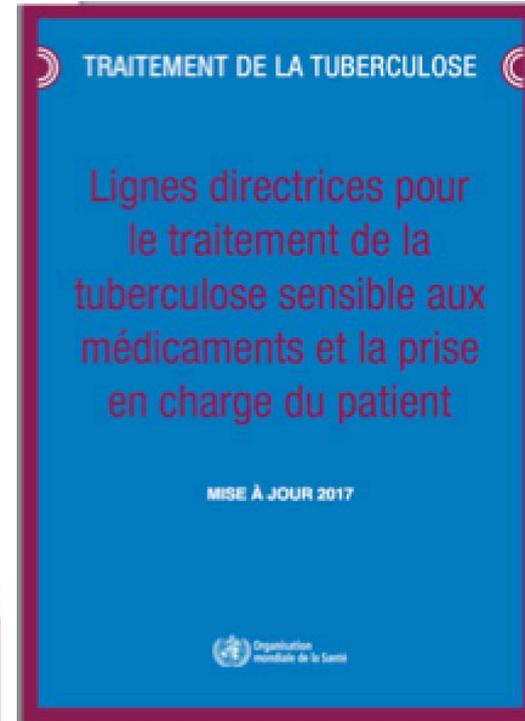
- RHZE (2 mois) / RH (4 mois)

### *Cas particuliers*

- TB neuro-méningée, osseuse  
RHZE (2 mois) / RH (7-10 mois)
- Corticothérapie

### Recommandation

- 1.6.1. *Chez les patients atteints de méningite tuberculeuse, une corticothérapie initiale adjuvante par dexaméthasone ou prednisolone et diminué progressivement sur 6-8 semaines doit être utilisée (Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles).*
- 1.6.2. *Chez les patients atteints de péricardite tuberculeuse, une corticothérapie initiale adjuvante peut être utilisée (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles).*



# Essais cliniques traitement de la tuberculose sensible

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 23, 2014

VOL. 371 NO. 17

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

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

**REMoxTB**

*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### High-Dose Rifapentine with Moxifloxacin for Pulmonary Tuberculosis

**RIFAQUIN**

ORIGINAL ARTICLE

### A Four-Month Gatifloxacin-Containing Regimen for Treating Tuberculosis

**OFLOTUB**

# Essais cliniques traitement de la tuberculose sensible

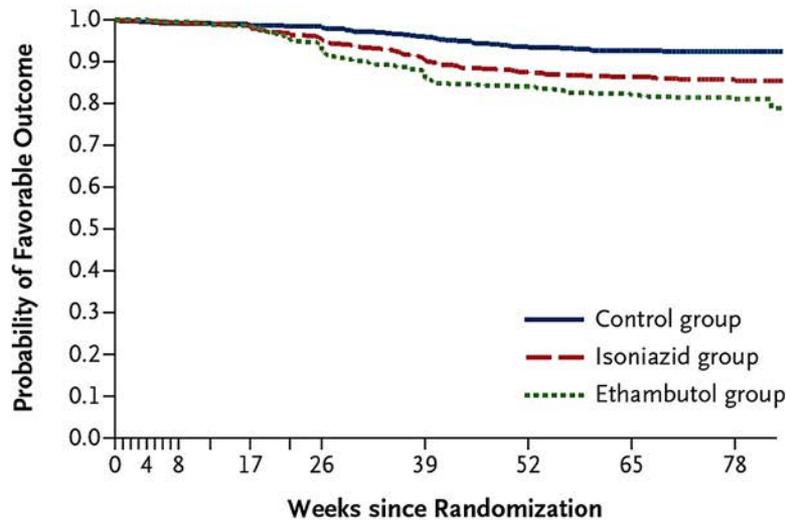
## REMOX

2RHZE → 4RH C : 92%  
 2RHZM → 2RHM H : 85%  
 2RMZE → 2RM E : 80%

## OFLOTUB

2RHZE → 4RH  
 2RHZG → 2RHG

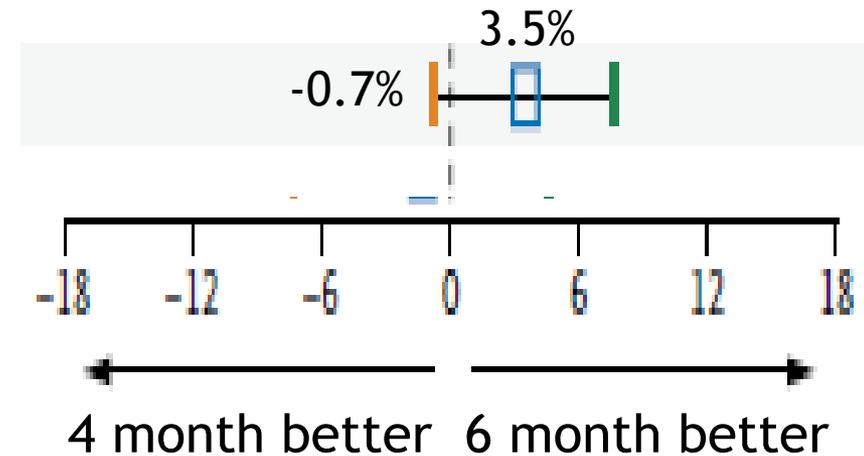
A Time to Unfavorable Outcome



No. at Risk

Control	600	563	533	493	472
Isoniazid	617	570	522	459	439
Ethambutol	604	568	523	445	425

Difference in unfavourable outcome rate





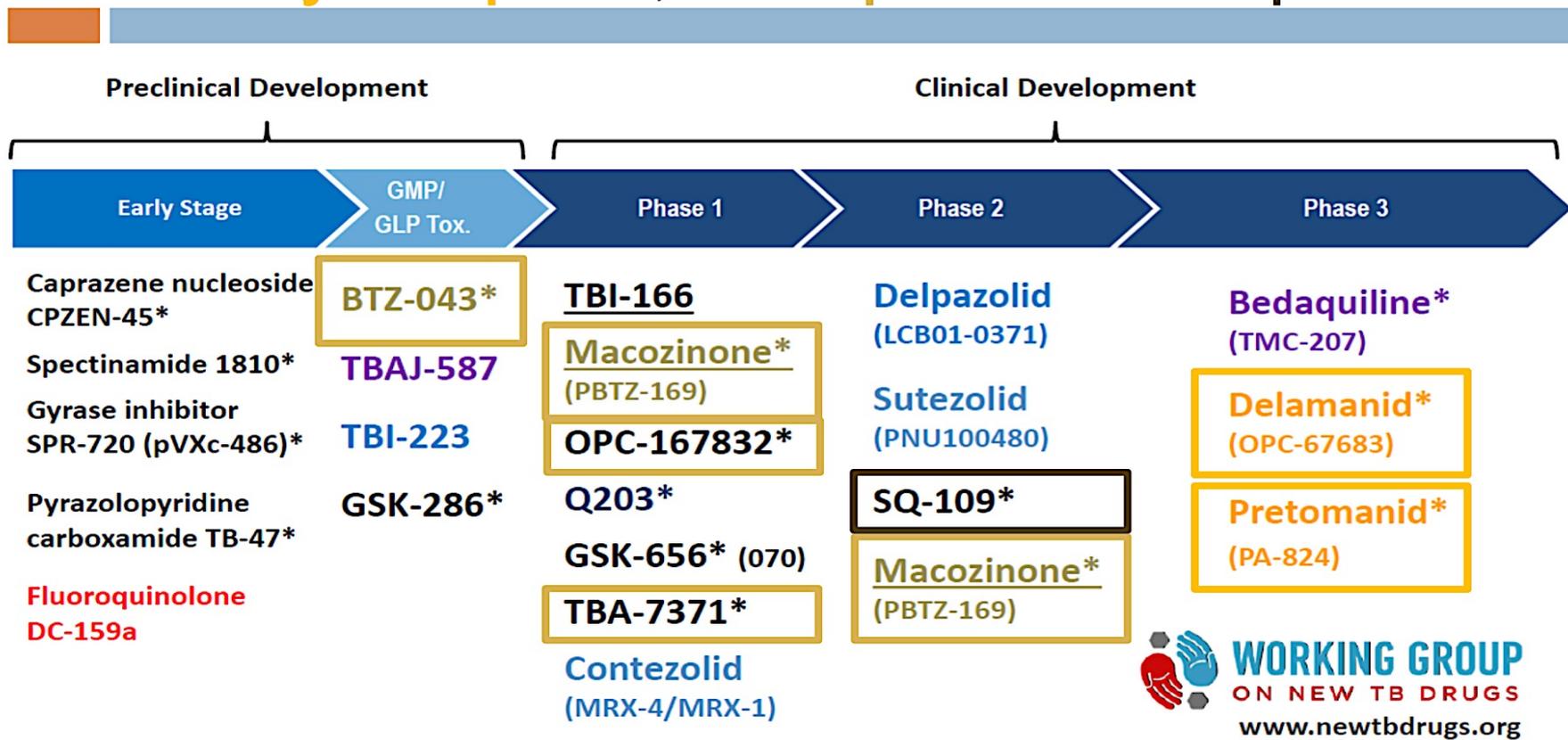
## Tuberculose pharmacorésistante

- **TB Monorésistance:** Résistance à une des molécules de 1ère ligne (R, H, Z, E ou S)
- **Multi résistance (TB-MR ou MDR)** Résistance à *au moins à l'Isoniazide et Rifampicine*
- **TB-UR (XDR):** TB-MR+ une fluoroquinolone + au moins une des aminosides injectables utilisés dans le traitement de la TB-MR



# Nouvelles cibles

## Inhibiteurs de la **synthèse des acides mycoliques**, de DprE1 et MmpL3



 **WORKING GROUP**  
ON NEW TB DRUGS  
[www.newtbdrugs.org](http://www.newtbdrugs.org)





## BEDAQUILINE

C208 (2b) : 160 MDR-TB [Diacon *et al.*, *N Engl J Med*, 2014]

- conversion : 79% vs. 58%
- guérison : 58% vs. 32%
- mortalité : 13% vs. 2%

⌘ Borisov *et al.*, *Eur J Resp*, 2017 : 428 MDR/XDR-TB

- conversion : 92%

## DELAMANID

⌘ O204 (2) : 421 MDR-TB [Skripconoka *et al.*, *Eur J Resp*, 2013]

- issue favorable : 74% vs. 55%

⌘ Hafkin *et al.*, *Eur J Resp*, 2017 : 66 MDR/XDR-TB

- Conversion : 80%

# Antituberculeux de seconde ligne

MOLÉCULES	POSOLOGIE	EFFETS SECONDAIRES
<b>Aminosides</b>		
Kanamycine (Km)	15 mg/kg/J	Néphrotoxicité
Amikacine (Am)	15 -20 mg/kg/J	Ototoxicité
Capréomycine (Cm)	10-15 mg/kg/j	Allergie
<b>Quinolones</b>		
Levofloxacin (Lfx)	1 1500 mg/j	Troubles digestifs Photosensibilisation Tendinopathies
<b>Moxifloxacin (Mfx)</b>	400 mg/j	
<b>Gatifloxacin (Gfx)</b>	400 mg/j	
<b>Acide para amino Salicylique (PAS)</b>	8 – 12 g/j	Troubles gastro-intestinaux, hépatite, allergie
<b>Cylosérine (Cs) ou Terizidone</b>	100 mg/j	Troubles psychiatriques, convulsions, Allergie
<b>Clofazimine (Cfz)</b>	100 mg/j	Céphalées, Allergie, Troubles gastro-intestinaux, Photosensibilité, Allongement QT
<b>Prothionamide (Pto), Ethionamide (Etho)</b>	15 - 20mg/kg/jour	Troubles gastriques, psychoses, troubles endocriniens, impotence, céphalées
<b>Linézolide (Lzd)</b>	1200 mg/j	Troubles digestifs, Névrite optique, Neuropathies, troubles hématologiques
<b>Bédaquiline (BDQ)</b>	400mg/j	Céphalées, Troubles gastro-intestinaux, Arthralgies, Allongement QT
<b>Delamanid</b>	200 mg/j	



## Tuberculose pharmacorésistante

### TB-MR

PHASE INTENSIVE

PHASE CONTINUATION

### Schéma long

**6** Am-Lfx-Eto-PAS- Cs-Z

**12** Z -Lfx- Eto- PAS

### Schéma court (9 mois)

STREAM Trial Phase I

“Bangladesh” Regimen  
van Deun *et al* AJRCCM  
2010;182;684-92

4 months (intensive phase):

Kanamycin

Prothionamide

High dose isoniazid (400-600mg)

Gatifloxacin

Clofazimine

Pyrazinamide

Ethambutol

88% cure rate



5 months (continuation phase):

Continue gatifloxacin, clofazimine, pyrazinamide, ethambutol

# Nouvelles recommandations OMS 2019

## ■ Schéma long : 18 – 20 mois

Phase intensive ( au moins 8 mois)

- Groupe A (3) : levofloxacine/moxifloxacine, bedaquiline, linezolid
- Groupe B (1): clofazimine, cycloserine/terizidone

Phase de continuation

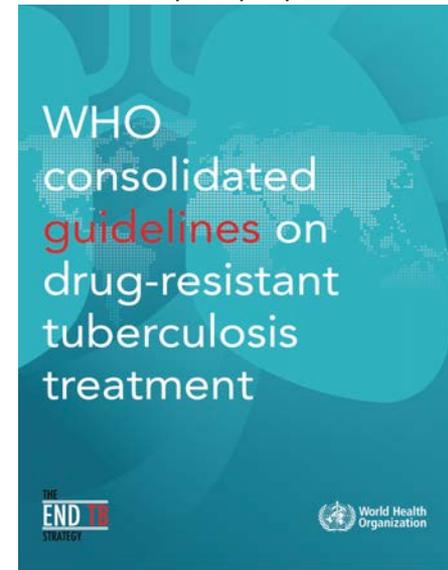
Arrêt bédaquiline et continuer 3 médicaments

- Groupe C : Ethambutol, delamanide, Pyrazinamide, Imipenème, Meropeneme, Amikacin (streptomycine), Ethionamide/Prothionamide, PAS

## Schéma court : 9 – 12 mois

Nouveaux cas, pas de résistance aux fluoroquinolones, aux anti TB injectables

WHO/CDS/TB/2019.3



## Is any of the following present?

- Preference by the clinician and patient for a longer MDR-TB regimen
- Confirmed resistance to or suspected ineffectiveness of a medicine in the shorter MDR-TB regimen (except isoniazid resistance)\*
- Exposure to one or more second-line medicines in the shorter MDR-TB regimen for >1 month (unless susceptibility to these second-line medicines is confirmed)
- Intolerance to medicines in the shorter MDR-TB regimen or risk of toxicity (e.g. drug–drug interactions)
- Pregnancy
- Disseminated, meningeal or CNS TB
- Any extrapulmonary disease in PLHIV
- One or more medicines in the shorter MDR-TB regimen not available



**YES**

**Individualized,  
longer MDR-TB  
regimens**

**FAILING SHORTER REGIMEN  
or NON-RESPONSE,  
DRUG INTOLERANCE,  
EMERGENCE OF ANY OTHER  
EXCLUSION CRITERION**



**NO**

**Standardized, shorter  
MDR-TB regimen may  
be offered (conditional  
recommendation)**





## Prise en charge de co-infection TB/VIH

- **Quand introduire le traitement antirétroviral ?**

Recommandations: OMS 2010

*Le T-ARV devrait être débuté chez tous les patients TB vivant avec le VIH sans tenir compte du taux de CD4 (recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles).*

*Le traitement de la TB doit être mis en route en premier, suivi par le T-ARV aussi tôt que possible pendant les 8 premières semaines du traitement (Recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles). Les patients VIH positifs ayant une immunosuppression majeure (par exemple taux des CD4 inférieur à 50 cellules/mm<sup>3</sup>) devraient recevoir le T-ARV dans les deux semaines suivant l'initiation du traitement de TB.*



# COURS Recherche / Clinique



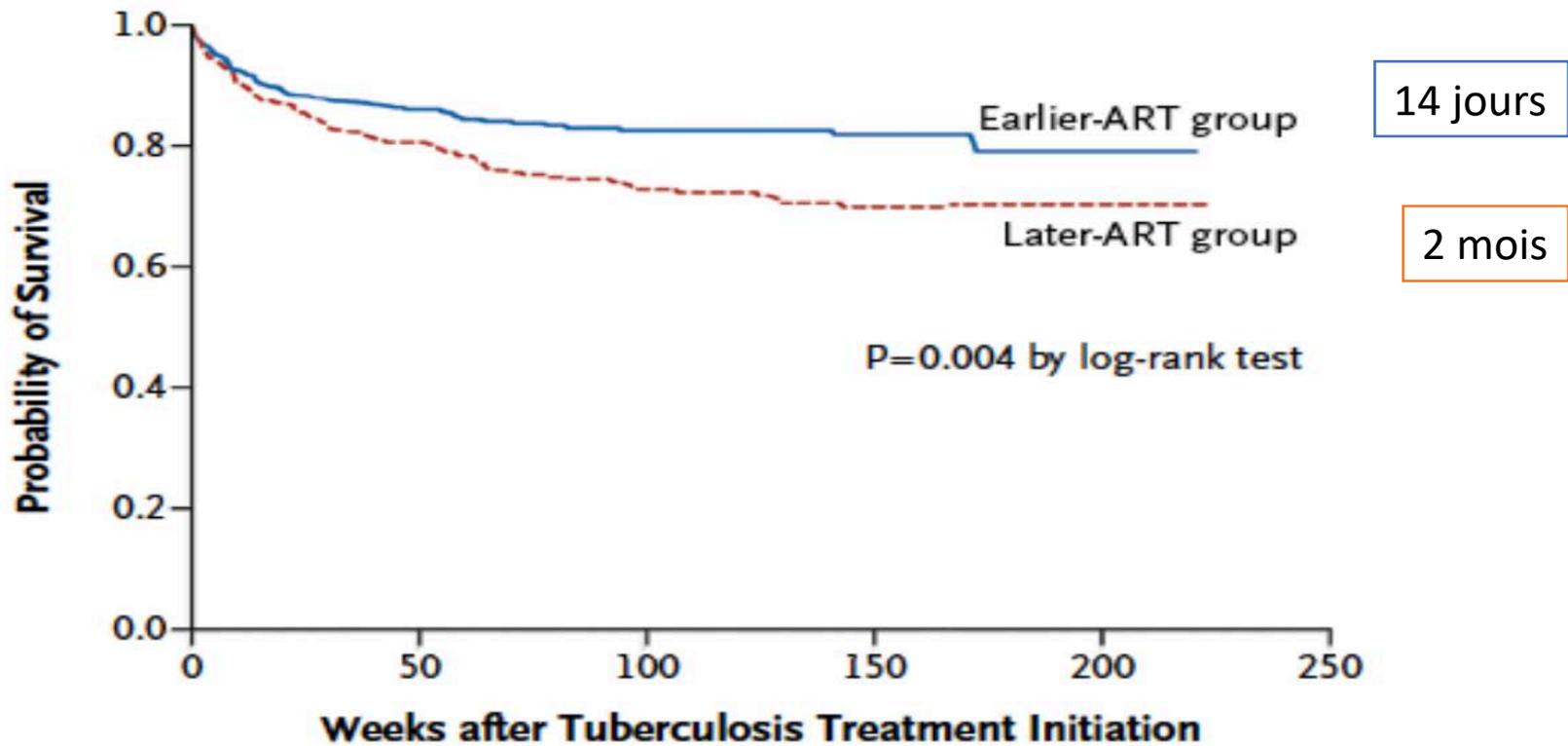
Édition 2019 du 4 au 7 avril

Grand-Bassam - Côte d'Ivoire

Nom abrégé de l'essai clinique	SAPiT (2011) <sup>[33]</sup>	CAMELIA <sup>[6]</sup>	ACTG 5221 <sup>[34]</sup>	TB-HAART <sup>[7]</sup>
<b>Cadre d'étude</b>	Afrique du sud	Cambodge	Afrique, Asie, USA, Amérique du sud	Afrique du sud, Uganda, Zambie, Tanzanie
<b>Nombre de sujets inclus</b>	N= 429	N=661	N= 806	N= 1538
<b>Taux de lymphocytes T CD4+ inclusion (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>	< 500	≤ 200	< 250	> 220
<b>Début du traitement ARV*** après initiation du traitement antituberculeux</b> Précoce Tardif	≤ 4 semaines ≤ 8 semaines	≤ 2 semaines ≤ 8 semaines	≤ 2 semaines 8 - 12 semaines	≤ 2 semaines à 6 mois
<b>Décès ou cas de SIDA pour 100 personnes - année</b> Précoce Tardif IRR* (IC 95%)	6,9 7,8 0,96 (0,44 - 2,10; p=0,91)	18 27 0,62 (0,44 - 0,86; p=0,006)	12,9 16,1 0,32 (-1,8 - 8,1; p=0,45)	8,5 7,9 0,91 (0,64 - 1,30; p=0,9)
<b>Résultats selon le taux lymphocytes T CD4+</b>	< 50/mm <sup>3</sup> IRR 0,32, (0,07- 1,13; p=0,06)		< 50/mm <sup>3</sup> : décès 15,5% (précoce) versus 26,6% (tardif), p=0,02	

# Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis: CAMELIA clinical trial

[Blanc FX et al. Engl J Med. 2011]



	N	Décès	Durée de suivi*	Taux de mortalité** (IC 95%)	p
<b>ARVs tôt</b>	<b>332</b>	<b>59</b>	<b>712,4</b>	<b>8,28 (6,42 – 10,69)</b>	0,002
ARVs tard	329	90	653,7	13,77 (11,20 – 16,93)	





# COURS Recherche / Clinique



Édition 2019 du 4 au 7 avril

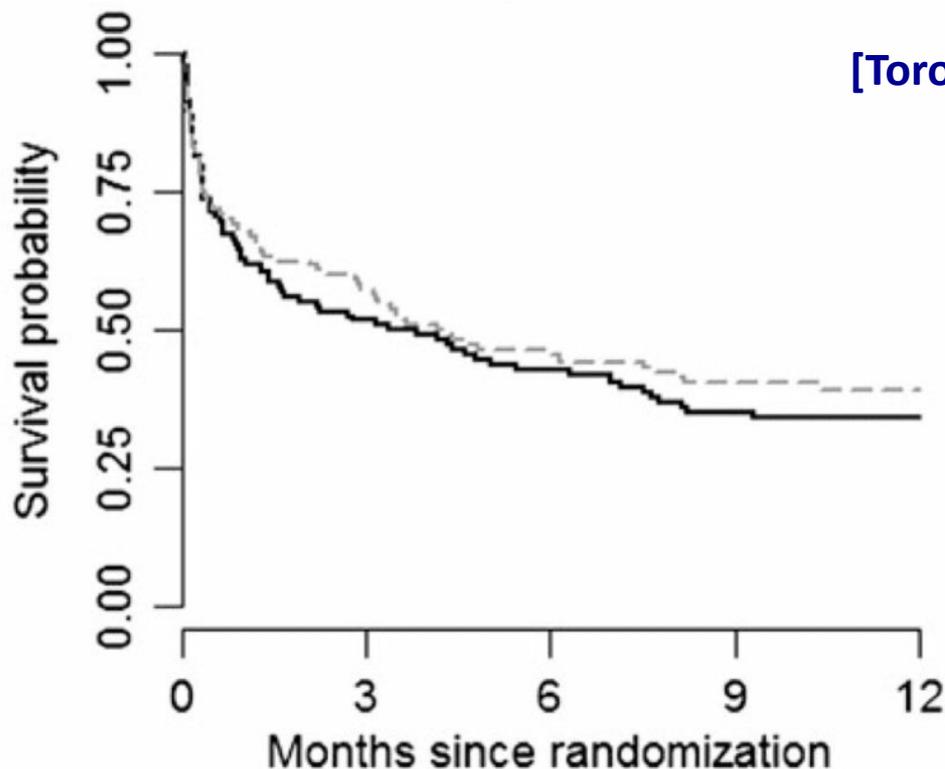
Grand-Bassam - Côte d'Ivoire

Nom abrégé de l'essai clinique	SAPiT (2011) <sup>[33]</sup>	CAMELIA <sup>[6]</sup>	ACTG 5221 <sup>[34]</sup>	TB-HAART <sup>[7]</sup>
<b>Cadre d'étude</b>	Afrique du sud	Cambodge	Afrique, Asie, USA, Amérique du sud	Afrique du sud, Uganda, Zambie, Tanzanie
<b>Nombre de sujets inclus</b>	N= 429	N=661	N= 806	N= 1538
<b>Taux de lymphocytes T CD4+ inclusion (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>	< 500	≤ 200	< 250	> 220
<b>Début du traitement ARV*** après initiation du traitement antituberculeux</b> Précoce Tardif	≤ 4 semaines ≤ 8 semaines	≤ 2 semaines ≤ 8 semaines	≤ 2 semaines 8 - 12 semaines	≤ 2 semaines à 6 mois
<b>Décès ou cas de SIDA pour 100 personnes - année</b> Précoce Tardif IRR* (IC 95%)	6,9 7,8 0,96 (0,44 - 2,10; p=0,91)	18 27 0,62 (0,44 -0,86; p=0,006)	12,9 16,1 0,32 (-1,8 - 8,1; p=0,45)	8,5 7,9 0,91 (0,64 -1,30; p=0,9)
<b>Résultats selon le taux lymphocytes T CD4+</b>	< 50/mm <sup>3</sup> IRR 0,32, (0,07-1,13; p=0,06		< 50/mm <sup>3</sup> : décès 15,5% (précoce) versus 26,6% (tardif), p=0,02	



## Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis

[Torok et Al, CID 2011; 52(11):1374-83]



No. at risk

Immediate ART	127	59	46	38	17
Deferred ART	126	63	48	40	18

7 jours versus 8 semaines

- Pas de réduction de la mortalité
- Evènements sévère de grade 3 ou 4 +++ dans le Groupe immédiat

“102 in the immediate ART group vs 87 in the deferred ART group;  $p = 0.04$ ”





## Bénéfices et risques en fonction du délai d'introduction des ARV

Interactions  
médicamenteuses

Toxicité

Syndrome de  
restauration immunitaire



Morbidité  
Mortalité

Introduction précoce ARV

Introduction tardive ARV





## Toxicité

SYMPTÔMES	ARV	ANTITUBERCULEUX
Eruption cutanée/rash	NVP EFV	Isoniazide Rifampicine Ethambutol
Toxicité hépatique	NVP EFV IP	Isoniazide Rifampicine Pyrazinamide
Nausées, Vomissements	AZT IP	Isoniazide Rifampicine Ethambutol

# Interactions médicamenteuses

## Rifampicine et ARV

- **Protease inhibitors**

- Saquinavir ↓↓ 80 %
- Ritonavir ↓↓ 35 %
- Indinavir ↓↓ 92 %
- Lopinavir ↓↓ 75 %
- Amprenavir ↓↓ 81 %
- Atazanavir ↓↓ 72 %

- **INNRT**

- Nevirapine ↓↓ 37 %    Rilpivirine ↓↓ 80 %
- Efavirenz ↓↓ 26 %

- **INRT**

- No effect

- **Anti-intégrase**

- Raltégravir ↓↓ 60 %

CDC (2013) Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis.

[http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/HIV\\_AIDS.htm](http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/HIV_AIDS.htm).





## Interactions entre ARV et antituberculeux

Agent	DRV /r	DRV/c	EFV	DOR	RAL	DTG	BIC/F/TA F	EVG/c
Rifampicine (P)	Red	Red	Yellow	Red	Orange	Orange	Red	Red
Rifabutine (P)	Orange	Orange	Orange	Orange	Green	Green	Red	Orange
Rifapentine (P)	Red	Red	Orange	Red	Orange	Orange	Red	Red
Bédaquiline (V)	Orange	Orange	Orange	Green	Green	Green	Green	Orange
Delamanide (V)	Orange	Orange	Yellow	Green	Green	Green	Green	Orange
Linézolide (V)	Green	Green						

Pas d'interaction



Interaction cliniquement pertinente



Interaction potentielle faible



Ne doit pas être co-administré





## Protocoles ARV

- Induction enzymatique du cytochromes P450 par la rifampicine  
→ Diminution de la posologie : IP et NVP
- VIH-1 : TDF + 3TC ou FTC + EFV +++
- VIH-2 ou VIH1/2 : 2 INRT + LPV/r 800 mg/200 mg deux fois par jour  
**OU** LPV/r 400 mg/400 mg deux fois par jour
- Raltégravir en association avec rifampicine en doublant dose  
à 800 mg deux fois par 12 heures
- Dolutégravir : 50 mg deux fois par jour

# IRIS (Immune reconstitution Inflammatory syndrome)

- **Définition** : **signes** et/ou **symptômes** de type **inflammatoire** survenant après l'introduction d'une **trithérapie antirétrovirale efficace**

- **Deux tableaux cliniques**

**“Unmasking TB-IRIS”**

**“Paradoxical TB-IRIS ”**

Eliminer ++++

- Echec au traitement antituberculeux
- Mauvaise adhérence
- Autre infection opportuniste ou néoplasie
- toxicité médicamenteuse

**Facteurs de risque**

- Initiation : CV élevée, CD4 bas
- TB disséminée, Extrapulmonaire
- Chute rapide CV
- Augmentation rapide CD4+



## IRIS



**CAT** : Ne pas arrêter traitement ARV  
Continuer TTT anti-infectieux  
Traitement symptomatique  
Corticothérapie +/-

**Meintjes G et al. Lancet Infect Dis 2008**

Prévention IRIS paradoxal : réduction de 30% (taux CD4 <100/mm<sup>3</sup>)  
[Meintjes G et al N Engl J Med. 2018]



# Chimioprophylaxie : INH

**Dépistage** : PVVIH (réduction 33% et 64% si IDRT (+)  
sujets contacts  
transplantation, anti-TNF, silicose, dialysés.

**Screening** : Signes cliniques (T, F, S, P)

Radiographie

IDRT, IGRAS (pas nécessaire PVVIH, enfants < 5 ans)

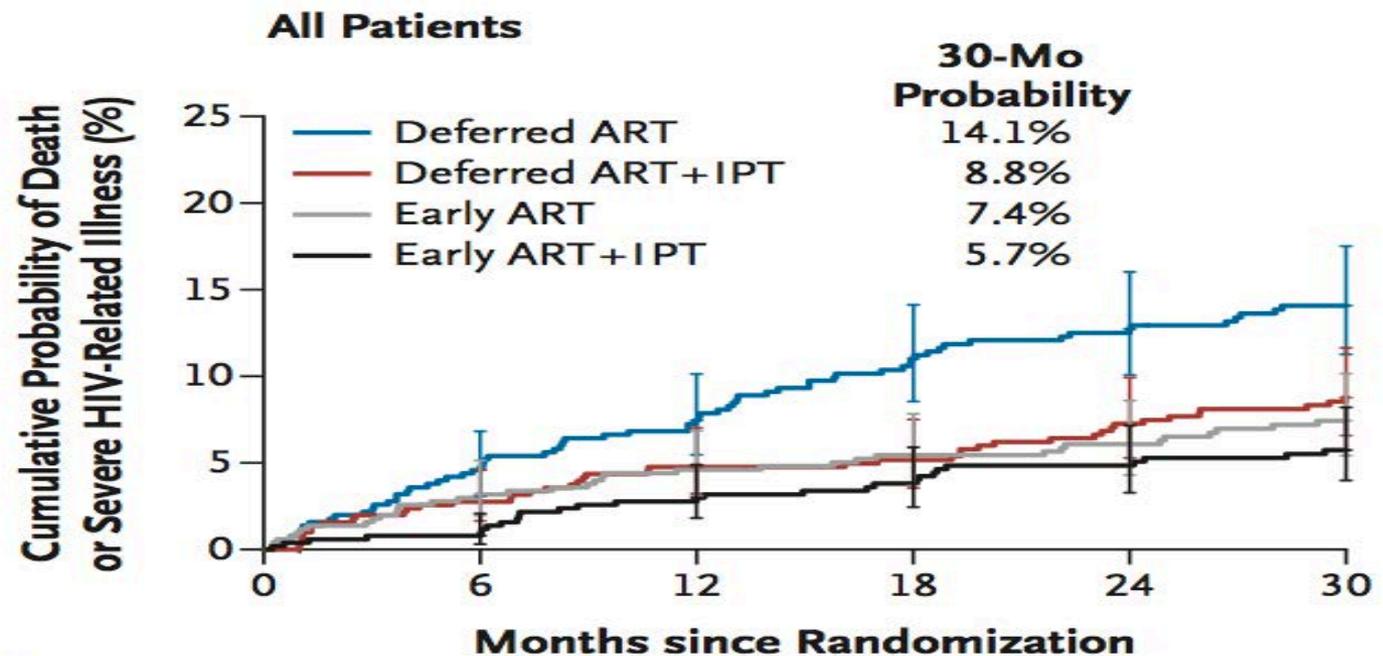
**Protocole** : INH : 6 mois ; RH : 3 mois ;

Rifapentine + isoniazide intermittent 3 mois

# Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa; *TEMPRANO ANRS 12136*

[N Engl J Med, 2015 373;9]

## A Primary Outcome



### 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

# Conclusion

- **Tuberculose** : problème de santé publique
- Apport du Gen-Xpert
- Infection opportuniste fréquente au cours VIH
- Instaurer précocement ARV précocement
- Prévention :
  - Contrôle de l'infection +++
  - Chimio prophylaxie INH

# Questions de recherche ?

- Diagnostic de la TB extrapulmonaire
- Screening - traitement infection tuberculeuse latente
- coût-efficacité
- Traitement préventif de la TB-MDR contacts
- Développement de nouvelles molécules
- Réduction de la durée des traitements



## Merci de votre attention

