

jeudi 22  
vendredi 23  
novembre 2018

6<sup>es</sup>  
JOURNÉES  
du GREPI

Campus Caggemini  
Les Fontaines - 67 route de Chartilly  
Gouvieux  
60601 Chartilly Cedex - France



Organisation Margaux Orgepi - Tél. 01 42 21 15 25 - email : JourneesGREPI@margauxorsgepi.com



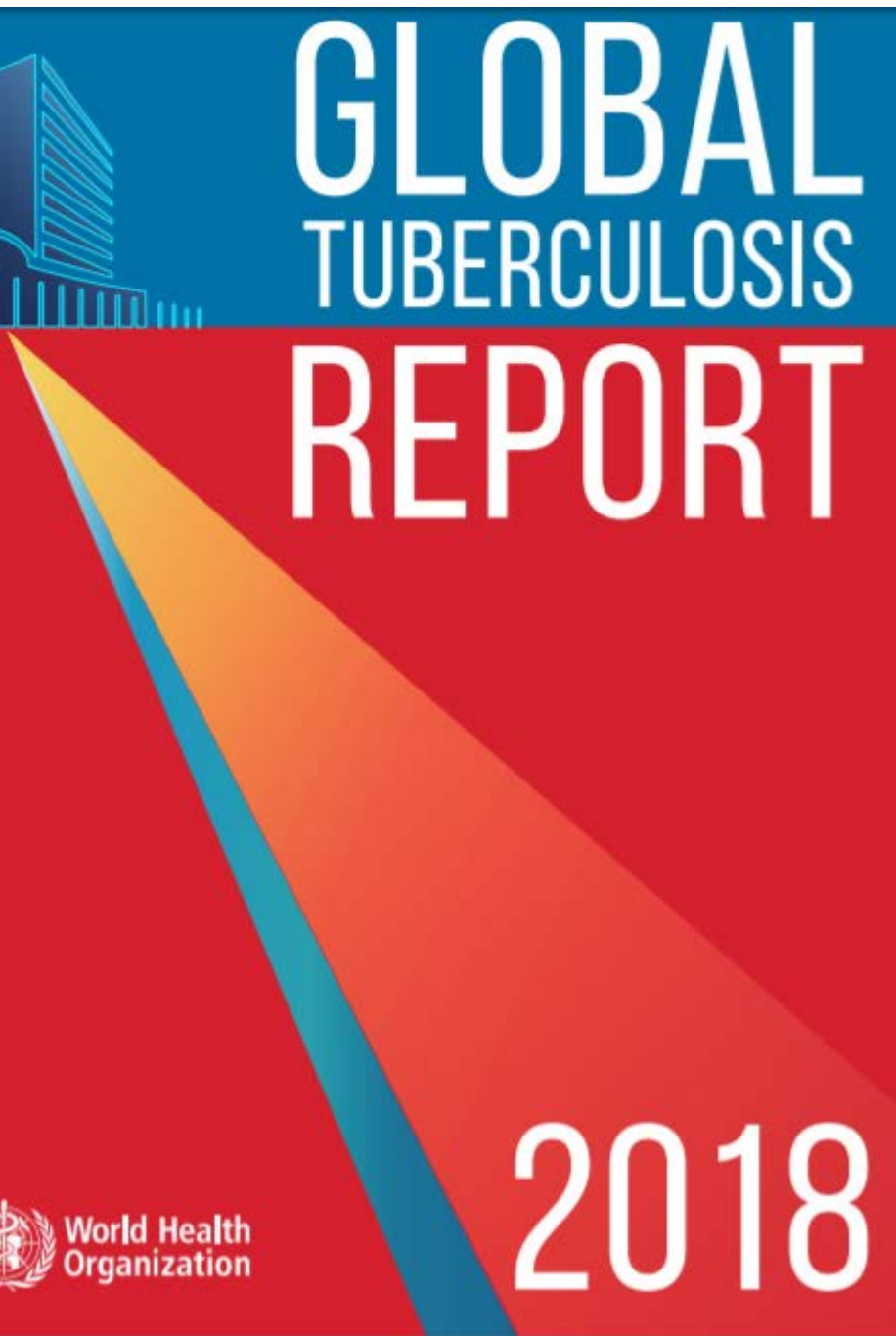
# Mycobactéries : Les nouveautés de l'année

Charlotte BALAVOINE  
Service de pneumologie  
CHU Tours



- Pas de conflits d'intérêt

# Tuberculose



# GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT

2018

- 10 millions de nouveaux cas de TB
- 1,3 millions de morts chez VIH-
- 300 000 morts chez les VIH+
- 3,5 % des nouveaux cas sont MDR ou XDR
- 18 % de TB déjà traitées sont MDR ou XDR
- 23 % de la population mondiale (soit 1,7 milliards) aurait une ITL

## Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults.

[Cenzies D<sup>1</sup>](#), [Adjobimey M<sup>1</sup>](#), [Ruslami R<sup>1</sup>](#), [Trajman A<sup>1</sup>](#), [Sow O<sup>1</sup>](#), [Kim H<sup>1</sup>](#), [Obeng Baah J<sup>1</sup>](#), [Marks GB<sup>1</sup>](#), [Long R<sup>1</sup>](#), [Hoepfner V<sup>1</sup>](#), [Elwood K<sup>1</sup>](#), [Al-Jahdali H<sup>1</sup>](#), [Gninafon M<sup>1</sup>](#), [Apriani L<sup>1</sup>](#), [Koesoemadinata RC<sup>1</sup>](#), [Kritski A<sup>1</sup>](#), [Rolla V<sup>1</sup>](#), [Bah B<sup>1</sup>](#), [Camara A<sup>1</sup>](#), [Boakye J<sup>1</sup>](#), [Cook VJ<sup>1</sup>](#), [Goldberg H<sup>1</sup>](#), [Valiquette C<sup>1</sup>](#), [Hornby K<sup>1</sup>](#), [Dion J<sup>1</sup>](#), [Li PZ<sup>1</sup>](#), [Hill PC<sup>1</sup>](#), [Schwartzman K<sup>1</sup>](#), [Benedetti A<sup>1</sup>](#).

*N Engl J Med.* 2018 Aug 2;379(5):440-453. doi: 10.1056/NEJMoa1714283.

- Etude de phase III, 9 pays (Australie, Brésil, Bénin, Canada, Ghana, Guinée, Indonésie, Arabie Saoudite, Corée du sud)
- Non infériorité
- Traitement de l'ITL
- Rifampicine 10 mg/kg pendant 4 mois vs. isoniazide 5 mg/kg pendant 9 mois
- Recommandation OMS : isoniazide 6 à 9 mois
- > 6000 patients inclus
- Suivi de 28 mois

## Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults.

[Cenzies D<sup>1</sup>](#), [Adjobimey M<sup>1</sup>](#), [Ruslami R<sup>1</sup>](#), [Trajman A<sup>1</sup>](#), [Sow O<sup>1</sup>](#), [Kim H<sup>1</sup>](#), [Obeng Baah J<sup>1</sup>](#), [Marks GB<sup>1</sup>](#), [Long R<sup>1</sup>](#), [Hoepfner V<sup>1</sup>](#), [Elwood K<sup>1</sup>](#), [Al-Jahdali H<sup>1</sup>](#), [Gninafon M<sup>1</sup>](#), [Apriani L<sup>1</sup>](#), [Koesoemadinata RC<sup>1</sup>](#), [Kritski A<sup>1</sup>](#), [Rolla V<sup>1</sup>](#), [Bah B<sup>1</sup>](#), [Camara A<sup>1</sup>](#), [Boakye J<sup>1</sup>](#), [Cook VJ<sup>1</sup>](#), [Goldberg H<sup>1</sup>](#), [Valiquette C<sup>1</sup>](#), [Hornby K<sup>1</sup>](#), [Dion J<sup>1</sup>](#), [Li PZ<sup>1</sup>](#), [Hill PC<sup>1</sup>](#), [Schwartzman K<sup>1</sup>](#), [Benedetti A<sup>1</sup>](#).

*N Engl J Med.* 2018 Aug 2;379(5):440-453. doi: 10.1056/NEJMoa1714283.

Variable	Isoniazid	Rifampin	Rate Difference (95% CI)	P Value
<b>Modified intention-to-treat analysis</b>				
No. of participants	3416	3443	—	—
Completed 28 mo of follow-up — no. (%)	3138 (91.9)	3178 (92.3)	0.4 (−0.9 to 1.7)	0.57
Total person-yr of follow-up	7652	7732	—	—
No. of confirmed or clinically diagnosed cases of active tuberculosis†	9	8	—	—
Microbiologically confirmed active tuberculosis	4	4	—	—
Clinically diagnosed tuberculosis‡	5	4	—	—
No. of cases of active tuberculosis per 100 person-yr (95% CI)				
Confirmed cases	0.05 (0.02 to 0.14)	0.05 (0.02 to 0.14)	<0.01 (−0.14 to 0.16)	0.76
Confirmed or clinically diagnosed cases	0.11 (0.05 to 0.21)	0.10 (0.05 to 0.21)	<0.01 (−0.23 to 0.22)	0.98

## Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults.

Menzies D<sup>1</sup>, Adjobimey M<sup>1</sup>, Ruslami R<sup>1</sup>, Trajman A<sup>1</sup>, Sow O<sup>1</sup>, Kim H<sup>1</sup>, Obeng Baah J<sup>1</sup>, Marks GB<sup>1</sup>, Long R<sup>1</sup>, Hoepfner V<sup>1</sup>, Elwood K<sup>1</sup>, Al-Jahdali H<sup>1</sup>, Gninafon M<sup>1</sup>, Apriani L<sup>1</sup>, Koesoemadinata RC<sup>1</sup>, Kritski A<sup>1</sup>, Rolla V<sup>1</sup>, Bah B<sup>1</sup>, Camara A<sup>1</sup>, Boakye J<sup>1</sup>, Cook VJ<sup>1</sup>, Goldberg H<sup>1</sup>, Valiquette C<sup>1</sup>, Hornby K<sup>1</sup>, Dionisi-Vici C<sup>1</sup>, Li PZ<sup>1</sup>, Hill PC<sup>1</sup>, Schwartzman K<sup>1</sup>, Benedetti A<sup>1</sup>.

N Engl J Med. 2018 Aug 2;379(5):440-453. doi: 10.1056/NEJMoa1714283.

Variable	Isoniazid	Rifampin	Rate Difference (95% CI)	P Value
<b>Modified intention-to-treat analysis</b>				
No. of participants	3416	3443	—	—
Completed 28 mo of follow-up — no. (%)	3138 (91.9)	3178 (92.3)	0.4 (-0.9 to 1.7)	0.57
Total person-yr of follow-up	7652	7732	—	—
No. of confirmed or clinically diagnosed cases of active tuberculosis†	9	8	—	—
Microbiologically confirmed active tuberculosis	4	4	—	—
Clinically diagnosed tuberculosis‡	5	4	—	—
No. of cases of active tuberculosis per 100 person-yr (95% CI)				
Confirmed cases	0.05 (0.02 to 0.14)	0.05 (0.02 to 0.14)	<0.01 (-0.14 to 0.16)	0.76
Confirmed or clinically diagnosed cases	0.11 (0.05 to 0.21)	0.10 (0.05 to 0.21)	<0.01 (-0.23 to 0.22)	0.98

## Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults.

Lenzies D<sup>1</sup>, Adjobimey M<sup>1</sup>, Ruslami R<sup>1</sup>, Trajman A<sup>1</sup>, Sow O<sup>1</sup>, Kim H<sup>1</sup>, Obeng Baah J<sup>1</sup>, Marks GB<sup>1</sup>, Long R<sup>1</sup>, Hoepfner V<sup>1</sup>, Elwood K<sup>1</sup>, Al-Jahdali H<sup>1</sup>, Gninafon M<sup>1</sup>, Apriani L<sup>1</sup>, Koesoemadinata RC<sup>1</sup>, Kritski A<sup>1</sup>, Rolla V<sup>1</sup>, Bah B<sup>1</sup>, Camara A<sup>1</sup>, Boakye J<sup>1</sup>, Cook VJ<sup>1</sup>, Goldberg H<sup>1</sup>, Valiquette C<sup>1</sup>, Hornby K<sup>1</sup>, Dionisi-Vici C<sup>1</sup>, Li PZ<sup>1</sup>, Hill PC<sup>1</sup>, Schwartzman K<sup>1</sup>, Benedetti A<sup>1</sup>.

N Engl J Med. 2018 Aug 2;379(5):440-453. doi: 10.1056/NEJMoa1714283.

Variable	Isoniazid	Rifampin	Rate Difference (95% CI)	P Value
<b>Modified intention-to-treat analysis</b>				
No. of participants	3416	3443	—	—
Completed 28 mo of follow-up — no. (%)	3138 (91.9)	3178 (92.3)	0.4 (−0.9 to 1.7)	0.57
Total person-yr of follow-up	7652	7732	—	—
No. of confirmed or clinically diagnosed cases of active tuberculosis†	9	8	—	—
Microbiologically confirmed active tuberculosis	4	4	—	—
Clinically diagnosed tuberculosis‡	5	4	—	—
No. of cases of active tuberculosis per 100 person-yr (95% CI)				
Confirmed cases	0.05 (0.02 to 0.14)	0.05 (0.02 to 0.14)	<0.01 (−0.14 to 0.16)	0.76
Confirmed or clinically diagnosed cases	0.11 (0.05 to 0.21)	0.10 (0.05 to 0.21)	<0.01 (−0.23 to 0.22)	0.98



## Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults.

Menzies D<sup>1</sup>, Adjobimey M<sup>1</sup>, Ruslami R<sup>1</sup>, Trajman A<sup>1</sup>, Sow O<sup>1</sup>, Kim H<sup>1</sup>, Obeng Baah J<sup>1</sup>, Marks GB<sup>1</sup>, Long R<sup>1</sup>, Hoepfner V<sup>1</sup>, Elwood K<sup>1</sup>, Al-Jahdali H<sup>1</sup>, Gbinafon M<sup>1</sup>, Apriani L<sup>1</sup>, Koesoemadinata RC<sup>1</sup>, Kritski A<sup>1</sup>, Rolla V<sup>1</sup>, Bah B<sup>1</sup>, Camara A<sup>1</sup>, Boakye J<sup>1</sup>, Cook VJ<sup>1</sup>, Goldberg H<sup>1</sup>, Valiquette C<sup>1</sup>, Hornby K<sup>1</sup>, Dionisi-Vici C<sup>1</sup>, Li PZ<sup>1</sup>, Hill PC<sup>1</sup>, Schwartzman K<sup>1</sup>, Benedetti A<sup>1</sup>.

N Engl J Med. 2018 Aug 2;379(5):440-453. doi: 10.1056/NEJMoa1714283.

Variable	Isoniazid	Rifampin	Rate Difference (95% CI)	P Value
<b>Modified intention-to-treat analysis</b>				
No. of participants	3416	3443	—	—
Completed 28 mo of follow-up — no. (%)	3138 (91.9)	3178 (92.3)	0.4 (−0.9 to 1.7)	0.57
Total person-yr of follow-up	7652	7732	—	—
No. of confirmed or clinically diagnosed cases of active tuberculosis†	9	8	—	—
Microbiologically confirmed active tuberculosis	4	4	—	—
Clinically diagnosed tuberculosis‡	5	4	—	—
<b>No. of cases of active tuberculosis per 100 person-yr (95% CI)</b>				
Confirmed cases	0.05 (0.02 to 0.14)	0.05 (0.02 to 0.14)	<0.01 (−0.14 to 0.16)	0.76
Confirmed or clinically diagnosed cases	0.11 (0.05 to 0.21)	0.10 (0.05 to 0.21)	<0.01 (−0.23 to 0.22)	0.98

Rifampicine 4 mois n'est pas inférieur à isoniazide 9 mois pour le traitement des ITL  
Et pour prévenir l'apparition d'une tuberculose active

## Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults.

[Lenzies D<sup>1</sup>](#), [Adjobimey M<sup>1</sup>](#), [Ruslami R<sup>1</sup>](#), [Trajman A<sup>1</sup>](#), [Sow O<sup>1</sup>](#), [Kim H<sup>1</sup>](#), [Obeng Baah J<sup>1</sup>](#), [Marks GB<sup>1</sup>](#), [Long R<sup>1</sup>](#), [Hoepfner V<sup>1</sup>](#), [Elwood K<sup>1</sup>](#), [Al-Jahdali H<sup>1</sup>](#), [Gninafon M<sup>1</sup>](#), [Apriani L<sup>1</sup>](#), [Koesoemadinata RC<sup>1</sup>](#), [Kritski A<sup>1</sup>](#), [Rolla V<sup>1</sup>](#), [Bah B<sup>1</sup>](#), [Camara A<sup>1</sup>](#), [Boakye I<sup>1</sup>](#), [Cook VJ<sup>1</sup>](#), [Goldberg H<sup>1</sup>](#), [Valiquette C<sup>1</sup>](#), [Hornby K<sup>1</sup>](#), [Dion J<sup>1</sup>](#), [Li PZ<sup>1</sup>](#), [Hill PC<sup>1</sup>](#), [Schwartzman K<sup>1</sup>](#), [Benedetti A<sup>1</sup>](#).

*N Engl J Med.* 2018 Aug 2;379(5):440-453. doi: 10.1056/NEJMoa1714283.

63,2 % des patients du groupe isoniazide ont fini le traitement vs 78,8 % du groupe rifampicine

IC 95 % : 12,7 – 17,4

p<0,001

## Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults.

Menzies D<sup>1</sup>, Adjobimey M<sup>1</sup>, Ruslami R<sup>1</sup>, Trajman A<sup>1</sup>, Sow O<sup>1</sup>, Kim H<sup>1</sup>, Obeng Baah J<sup>1</sup>, Marks GB<sup>1</sup>, Long R<sup>1</sup>, Hoepfner V<sup>1</sup>, Elwood K<sup>1</sup>, Al-Jahdali H<sup>1</sup>, Gningafon M<sup>1</sup>, Apriani L<sup>1</sup>, Koesoemadinata RC<sup>1</sup>, Kritski A<sup>1</sup>, Rolla V<sup>1</sup>, Bah B<sup>1</sup>, Camara A<sup>1</sup>, Boakye J<sup>1</sup>, Cook VJ<sup>1</sup>, Goldberg H<sup>1</sup>, Valiquette C<sup>1</sup>, Hornby K<sup>1</sup>, Dionisi-Vici C<sup>1</sup>, Li PZ<sup>1</sup>, Hill PC<sup>1</sup>, Schwartzman K<sup>1</sup>, Benedetti A<sup>1</sup>.

N Engl J Med. 2018 Aug 2;379(5):440-453. doi: 10.1056/NEJMoa1714283.

Variable	Isoniazid (N = 2809)	Rifampin (N = 2887)	Risk Difference (95% CI) <i>percentage points</i>	P Value
Total no. of events reviewed by data and safety monitoring board (%)	162 (5.8)	80 (2.8)	-3.0 (-4.1 to -2.0)	<0.001
Adverse event, with trial drug stopped permanently — no. of patients (%)‡	153 (5.4)	74 (2.6)	-2.9 (-3.9 to -1.9)	<0.001
Grade 1 or 2 adverse event	53 (1.9)	31 (1.1)	-0.8 (-1.4 to -0.2)	0.001
Grade 3 event of pregnancy only§	38 (1.4)	21 (0.7)	-0.7 (-1.2 to -0.1)	0.001
All other, nonpregnancy-related grade 3–5 events¶	62 (2.2)	22 (0.8)	-1.4 (-2.1 to -0.8)	<0.001
Grade 3 or 4 hepatotoxic event	50 (1.8)	8 (0.3)	-1.5 (-2.0 to -1.0)	<0.001
Death**	4 (0.1)	0	-0.1 (-0.3 to 0.0)	0.001

- Plus d'EI dans le groupe isoniazide
- Principalement des EI de grade III et IV
- Plus d'hépatotoxicité

## Phase 2b Controlled Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis.

van Der Meeren O<sup>1</sup>, Hatherill M<sup>1</sup>, Nduba V<sup>1</sup>, Wilkinson RJ<sup>1</sup>, Muyoyeta M<sup>1</sup>, Van Brakel E<sup>1</sup>, Ayles HM<sup>1</sup>, Henostroza G<sup>1</sup>, Thienemann F<sup>1</sup>, Scriba TJ<sup>1</sup>, Diacon  
atner GL<sup>1</sup>, Demoitié MA<sup>1</sup>, Tameris M<sup>1</sup>, Malahleha M<sup>1</sup>, Innes JC<sup>1</sup>, Hellström E<sup>1</sup>, Martinson N<sup>1</sup>, Singh T<sup>1</sup>, Akite EJ<sup>1</sup>, Khatoon Azam A<sup>1</sup>, Bollaerts A<sup>1</sup>, Ginsb  
M<sup>1</sup>, Evans TG<sup>1</sup>, Gillard P<sup>1</sup>, Tait DR<sup>1</sup>.

Engl J Med. 2018 Oct 25;379(17):1621-1634. doi: 10.1056/NEJMoa1803484. Epub 2018 Sep 25.

Essai de phase 2b, double aveugle, randomisé, contre placebo

Kenya, Afrique du Sud, Zambie

Adulte, VIH -, Quantiféron +

M72 = fusion de 2 antigènes de *M. tuberculosis*

AS01 E = adjuvant

Suivi de 3 ans après l'injection du vaccin ou placebo

2 injections IM à un mois d'écart

1787 patients dans le bras vaccin et 1788 patients dans le bras placebo

# Phase 2b Controlled Trial of M72/AS01<sub>E</sub> Vaccine to Prevent Tuberculosis.

van Der Meeren O<sup>1</sup>, Hatherill M<sup>1</sup>, Nduba V<sup>1</sup>, Wilkinson RJ<sup>1</sup>, Muyoyeta M<sup>1</sup>, Van Brakel E<sup>1</sup>, Ayles HM<sup>1</sup>, Henostroza G<sup>1</sup>, Thienemann F<sup>1</sup>, Scriba TJ<sup>1</sup>, Diacon A<sup>1</sup>, Matner GL<sup>1</sup>, Demoitié MA<sup>1</sup>, Tameris M<sup>1</sup>, Malahleha M<sup>1</sup>, Innes JC<sup>1</sup>, Hellström E<sup>1</sup>, Martinson N<sup>1</sup>, Singh T<sup>1</sup>, Akite EJ<sup>1</sup>, Khatoon Azam A<sup>1</sup>, Bollaerts A<sup>1</sup>, Ginsburg V<sup>1</sup>, Evans TG<sup>1</sup>, Gillard P<sup>1</sup>, Tait DR<sup>1</sup>.

*N Engl J Med*. 2018 Oct 25;379(17):1621-1634. doi: 10.1056/NEJMoa1803484. Epub 2018 Sep 25.

Groupe vaccin : 10 cas de TB

Groupe placebo : 22 cas de TB

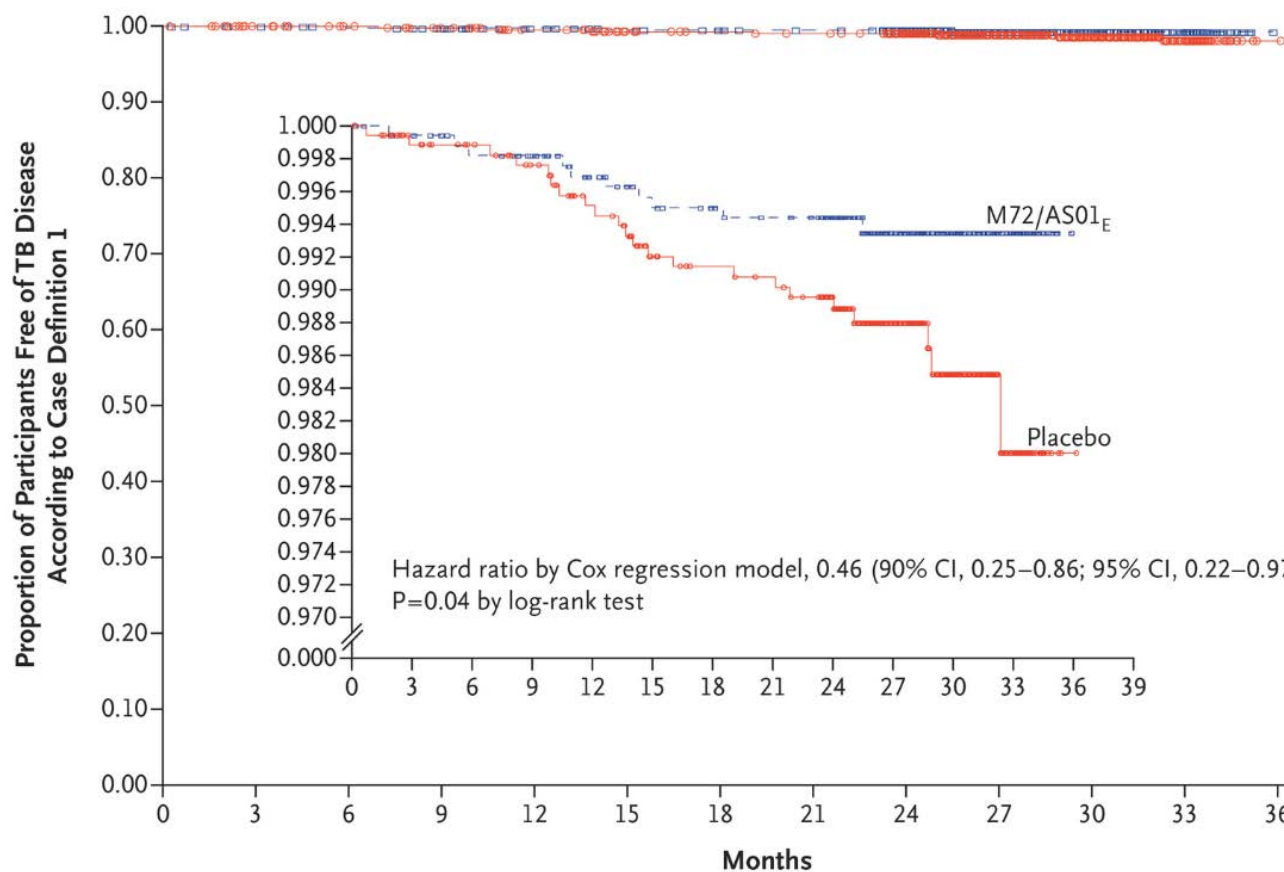
Incidence de la TB pour 100 personnes/année :

- 0,2 dans le groupe vaccin
- 0,5 dans le groupe placebo

Efficacité vaccinale à 57 %

P = 0,04

NS = pas de différence entre les groupes



## Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis.

Regonese F<sup>1</sup>, Ahuja SD<sup>2</sup>, Akkerman OW<sup>3</sup>, Arakaki-Sanchez D<sup>4</sup>, Ayakaka I<sup>5</sup>, Baghaei P<sup>6</sup>, Bang D<sup>7</sup>, Bastos M<sup>8</sup>, Benedetti<sup>9</sup>, Bonnet M<sup>10</sup>, Cattamanichi A<sup>11</sup>, Cegielski P<sup>12</sup>, Chien JY<sup>13</sup>, Cox H<sup>14</sup>, Dedicoat M<sup>15</sup>, Erkens C<sup>16</sup>, Escalante P<sup>17</sup>, Falzon<sup>18</sup>, Garcia-Prats AJ<sup>19</sup>, Gegia M<sup>18</sup>, Gillespie SH<sup>20</sup>, Glynn JR<sup>21</sup>, Goldberg S<sup>22</sup>, Griffith D<sup>23</sup>, Jacobson KR<sup>24</sup>, Johnston<sup>25</sup>, Jones-López EC<sup>24</sup>, Khan A<sup>22</sup>, Koh WJ<sup>26</sup>, Kritski A<sup>27</sup>, Lan ZY<sup>9</sup>, Lee JH<sup>28</sup>, Li PZ<sup>1</sup>, Maciel EL<sup>29</sup>, Galliez RM<sup>30</sup>, Merle<sup>31</sup>, Munang M<sup>15</sup>, Narendran G<sup>32</sup>, Nguyen VN<sup>33</sup>, Nunn A<sup>34</sup>, Ohkado A<sup>35</sup>, Park JS<sup>28</sup>, Phillips PPJ<sup>36</sup>, Ponnuraja C<sup>37</sup>, Reeves R<sup>38</sup>, Romanowski K<sup>39</sup>, Seung K<sup>40</sup>, Schaaf HS<sup>19</sup>, Skrahina A<sup>41</sup>, Soolingen DV<sup>42</sup>, Tabarsi P<sup>6</sup>, Trajman A<sup>43</sup>, Trieu L<sup>2</sup>, Vanurekha VV<sup>32</sup>, Viiklepp P<sup>44</sup>, Wang JY<sup>13</sup>, Yoshiyama T<sup>45</sup>, Menzies D<sup>46</sup>.

Lancet Respir Med. 2018 Apr;6(4):265-275. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30078-X.

- Méta analyse, TB pulmonaires avec une mono résistance à l'isoniazide
- Prolonger le régime REZ (rifampicine + éthambutol + pyrazinamide) à 8-9 mois n'apporte pas de bénéfice par rapport à 6 mois
- Ajouter une fluoroquinolone + REZ pendant 6 mois : meilleure chance de succès
- Pas d'intérêt à l'ajout de streptomycine

# Functional outcomes in adults with tuberculous meningitis admitted to the ICU: a multicenter cohort study.

Cantier M<sup>1,2</sup>, Morisot A<sup>3</sup>, Guérot E<sup>4</sup>, Megarbane B<sup>5</sup>, Razazi K<sup>6</sup>, Contou D<sup>6</sup>, Mariotte E<sup>7</sup>, Canet E<sup>7</sup>, De Montmollin E<sup>8</sup>, Dubée V<sup>9</sup>, Boulet E<sup>10</sup>, Gaudry S<sup>11</sup>, Voiriot G<sup>12</sup>, Mayaux J<sup>13</sup>, Pène F<sup>14</sup>, Neuville M<sup>15</sup>, Mourvillier B<sup>15,16</sup>, Ruckly S<sup>16</sup>, Bouadma L<sup>15,16</sup>, Wolff M<sup>15</sup>, Timsit JF<sup>15,16</sup>, Sonnevile R<sup>17,18</sup>, ENCEPHALITICA study group.

Crit Care. 2018 Aug 17;22(1):210. doi: 10.1186/s13054-018-2140-8.

- Étude rétrospective française, 12 hôpitaux, région parisienne
- Évolution des méningites tuberculeuses
  - À J90 après admission en soins intensifs, selon score modifié de Rankin
  - Mortalité à 1 an
- 90 patients inclus

Modified Rankin Scale (mRS)

Valeur	Symptomes
0	Aucun symptome
1	Pas d'incapacité en dehors des symptomes : activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent

# Functional outcomes in adults with tuberculous meningitis admitted to the ICU: a multicenter cohort study.

Cantier M<sup>1,2</sup>, Morisot A<sup>3</sup>, Guérot E<sup>4</sup>, Megarbane B<sup>5</sup>, Razazi K<sup>6</sup>, Contou D<sup>6</sup>, Mariotte E<sup>7</sup>, Canet E<sup>7</sup>, De Montmollin E<sup>8</sup>, Dubée V<sup>9</sup>, Boulet E<sup>10</sup>, Gaudry S<sup>11</sup>, Voiriot G<sup>12</sup>, Mayaux J<sup>13</sup>, Pène F<sup>14</sup>, Neuville M<sup>15</sup>, Mourvillier B<sup>15,16</sup>, Ruckly S<sup>16</sup>, Bouadma L<sup>15,16</sup>, Wolff M<sup>15</sup>, Timsit JF<sup>15,16</sup>, Sonneville R<sup>17,18</sup>, ENCEPHALITICA study group.

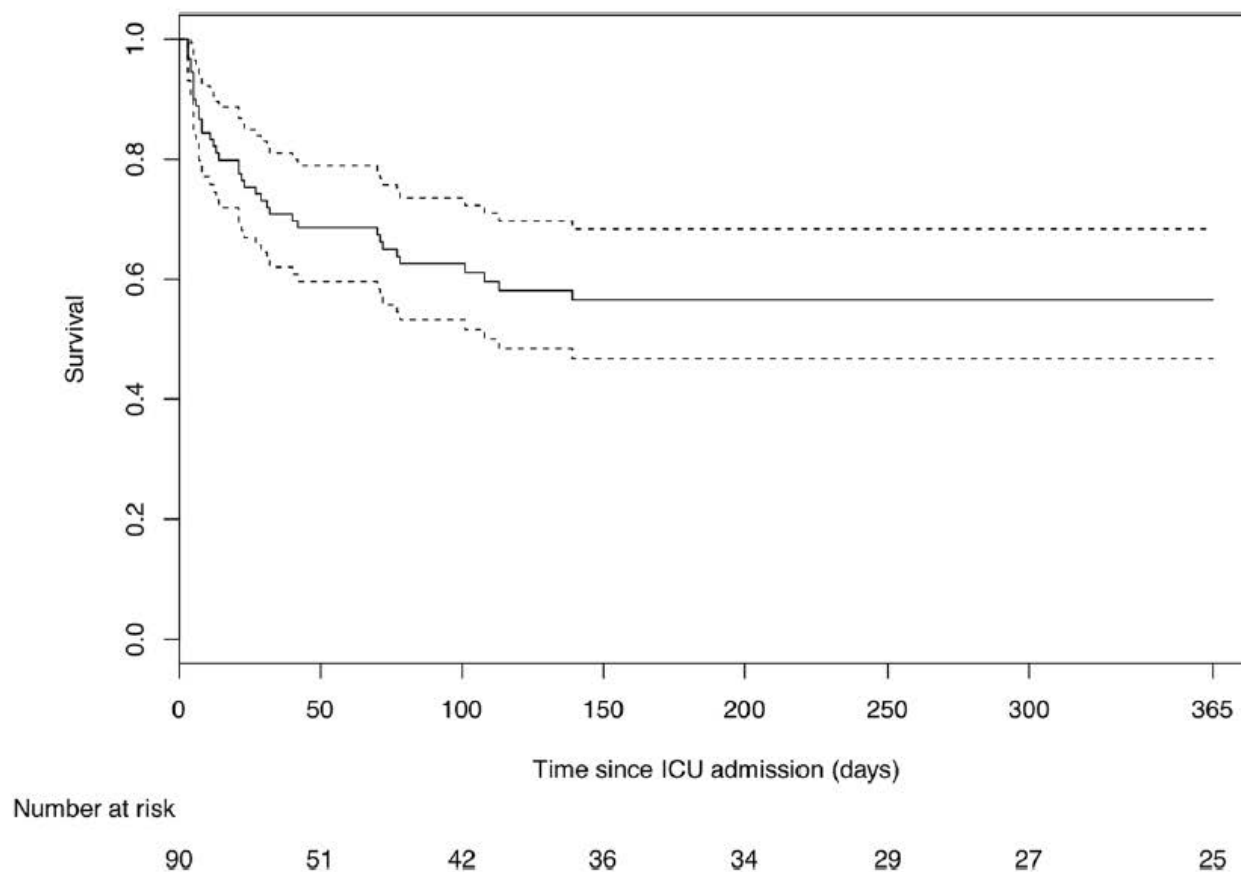
Crit Care. 2018 Aug 17;22(1):210. doi: 10.1186/s13054-018-2140-8.

## Evolution à J90

- 61 % (55/90) mauvaise évolution (mRS 3-6)
- 43 % (39/90) de décès

## 1 an

- Mortalité à 47 %
- Bonne évolution pour 73 % des survivants (27/37)



**Fig. 2** Kaplan–Meier estimates of overall survival at 1 year. ICU intensive care unit



# Functional outcomes in adults with tuberculous meningitis admitted to the ICU: a multicenter cohort study.

Cantier M<sup>1,2</sup>, Morisot A<sup>3</sup>, Guérot E<sup>4</sup>, Megarbane B<sup>5</sup>, Razazi K<sup>6</sup>, Contou D<sup>6</sup>, Mariotte E<sup>7</sup>, Canet E<sup>7</sup>, De Montmollin E<sup>8</sup>, Dubée V<sup>9</sup>, Boulet E<sup>10</sup>, Gaudry S<sup>11</sup>, Voiriot G<sup>12</sup>, Mayaux J<sup>13</sup>, Pène F<sup>14</sup>, Neuville M<sup>15</sup>, Mourvillier B<sup>15,16</sup>, Ruckly S<sup>16</sup>, Bouadma L<sup>15,16</sup>, Wolff M<sup>15</sup>, Timsit JF<sup>15,16</sup>, Sonnevile R<sup>17,18</sup>, ENCEPHALITICA study group.

Crit Care. 2018 Aug 17;22(1):210. doi: 10.1186/s13054-018-2140-8.

Facteurs de mauvais pronostic :

- protéinorachie > 2g/L
- hydrocéphalie sur IRM

**Table 2** Indicators of poor functional outcome by multivariate logistic regression

Variable	Odds ratio	95% CI	p value
Age	1.03	1–1.07	0.04
CSF protein level $\geq$ 2 g/L	5.31	1.67–16.85	< 0.01
Hydrocephalus on brain MRI			
No MRI	Reference	–	–
No hydrocephalus	1.91	0.45–8.13	0.38
Hydrocephalus	17.2	2.57–115.14	< 0.01
Adjunctive steroids	0.13	0.03–0.56	< 0.01

CI confidence interval, CSF cerebrospinal fluid, MRI magnetic resonance imaging

## Functional outcomes in adults with tuberculous meningitis admitted to the ICU: a multicenter cohort study.

Cantier M<sup>1,2</sup>, Morisot A<sup>3</sup>, Guérot E<sup>4</sup>, Megarbane B<sup>5</sup>, Razazi K<sup>6</sup>, Contou D<sup>6</sup>, Mariotte E<sup>7</sup>, Canet E<sup>7</sup>, De Montmollin E<sup>8</sup>, Dubée V<sup>9</sup>, Boulet E<sup>10</sup>, Gaudry S<sup>11</sup>, Voiron G<sup>12</sup>, Mayaux J<sup>13</sup>, Pène F<sup>14</sup>, Neuville M<sup>15</sup>, Mourvillier B<sup>15,16</sup>, Ruckly S<sup>16</sup>, Bouadma L<sup>15,16</sup>, Wolff M<sup>15</sup>, Timsit JF<sup>15,16</sup>, Sonnevile R<sup>17,18</sup>, ENCEPHALITICA study group.

Crit Care. 2018 Aug 17;22(1):210. doi: 10.1186/s13054-018-2140-8.

- Facteur de bon pronostic :  
administration de  
corticoïdes

**Table 2** Indicators of poor functional outcome by multivariate logistic regression

Variable	Odds ratio	95% CI	p value
Age	1.03	1–1.07	0.04
CSF protein level $\geq$ 2 g/L	5.31	1.67–16.85	< 0.01
Hydrocephalus on brain MRI			
No MRI	Reference	–	–
No hydrocephalus	1.91	0.45–8.13	0.38
Hydrocephalus	17.2	2.57–115.14	< 0.01
Adjunctive steroids	0.13	0.03–0.56	< 0.01

CI confidence interval, CSF cerebrospinal fluid, MRI magnetic resonance imaging

# Mycobactéries non tuberculeuses

# British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD).

Haworth CS<sup>1</sup>, Banks J<sup>2</sup>, Capstick T<sup>3</sup>, Fisher AJ<sup>4</sup>, Gorsuch T<sup>5</sup>, Laurenson IF<sup>6</sup>, Leitch A<sup>7</sup>, Loebinger MR<sup>8</sup>, Milburn HJ<sup>9</sup>, Nightingale M<sup>10</sup>, Ormerod P<sup>11</sup>, Shingadia D<sup>12</sup>, Smith D<sup>13</sup>, Whitehead N<sup>14</sup>, Wilson R<sup>8</sup>, Floto RA<sup>1,15</sup>.

BMJ Open Respir Res. 2017 Oct 19;4(1):e000242. doi: 10.1136/bmjresp-2017-000242. eCollection 2017.

## *Mycobacterium avium* complex

- Sensibilité aux macrolides
- Cavitaires ou non ?
- Si pas de caverne : formes nodulaires ou bronchectasies
  - = traitement séquentiel 3x/semaine
  - Rifampicine + ethambutol + claritho ou azithromycine
- Cavernes = traitement quotidien

**Table 3** Suggested antibiotic regimens for adults with *M. avium* complex-pulmonary disease

<i>M. avium</i> complex-pulmonary disease	Antibiotic regimen
<b>Non-severe MAC-pulmonary disease</b> (ie, AFB smear-negative respiratory tract samples, no radiological evidence of lung cavitation or severe infection, mild-moderate symptoms, no signs of systemic illness)	Rifampicin 600 mg 3× per week and Ethambutol 25 mg/kg 3× per week and Azithromycin 500 mg 3× per week or clarithromycin 1 g in two divided doses 3× per week Antibiotic treatment should continue for a minimum of 12 months after culture conversion
<b>Severe MAC-pulmonary disease</b> (ie, AFB smear-positive respiratory tract samples, radiological evidence of lung cavitation/severe infection, or severe symptoms/signs of systemic illness)	Rifampicin 600 mg daily and Ethambutol 15 mg/kg daily and Azithromycin 250 mg daily or clarithromycin 500 mg twice daily and consider intravenous amikacin for up to 3 months or nebulised amikacin Antibiotic treatment should continue for a minimum of 12 months after culture conversion

# British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD).

Haworth CS<sup>1</sup>, Banks J<sup>2</sup>, Capstick T<sup>3</sup>, Fisher AJ<sup>4</sup>, Gorsuch T<sup>5</sup>, Laurenson IF<sup>6</sup>, Leitch A<sup>7</sup>, Loebinger MR<sup>8</sup>, Milburn HJ<sup>9</sup>, Nightingale M<sup>10</sup>, Ormerod P<sup>11</sup>, Shingadia D<sup>12</sup>, Smith D<sup>13</sup>, Whitehead N<sup>14</sup>, Wilson R<sup>8</sup>, Floto RA<sup>1,15</sup>.

BMJ Open Respir Res. 2017 Oct 19;4(1):e000242. doi: 10.1136/bmjresp-2017-000242. eCollection 2017.

## *Mycobacterium avium* complex

- Résistance aux macrolides
- Traitement quotidien
- Rifampicine + éthambutol + isoniazide ou moxifloxacine + amikacine IV ou nébulisée

**Table 3** Suggested antibiotic regimens for adults with *M. avium* complex-pulmonary disease

<i>M. avium</i> complex-pulmonary disease	Antibiotic regimen
Clarithromycin-resistant MAC-pulmonary disease	Rifampicin 600 mg daily and Ethambutol 15 mg/kg daily and Isoniazid 300 mg (+pyridoxine 10 mg) daily or moxifloxacin 400 mg daily and consider intravenous amikacin for up to 3 months or nebulised amikacin Antibiotic treatment should continue for a minimum of 12 months after culture conversion.

# British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD).

Haworth CS<sup>1</sup>, Banks J<sup>2</sup>, Capstick T<sup>3</sup>, Fisher AJ<sup>4</sup>, Gorsuch T<sup>5</sup>, Laurenson IF<sup>6</sup>, Leitch A<sup>7</sup>, Loebinger MR<sup>8</sup>, Milburn HJ<sup>9</sup>, Nightingale M<sup>10</sup>, Ormerod P<sup>11</sup>, Shingadia D<sup>12</sup>, Smith D<sup>13</sup>, Whitehead N<sup>14</sup>, Wilson R<sup>8</sup>, Floto RA<sup>1,15</sup>.

BMJ Open Respir Res. 2017 Oct 19;4(1):e000242. doi: 10.1136/bmjresp-2017-000242. eCollection 2017.

## *Mycobacterium abscessus*

= Traitement en deux phases

Traitement quotidien

- Pas de résistance inductible aux macrolides
- Phase d'attaque
- Phase d'entretien

**Table 8** Suggested antibiotic regimens for adults with *Mycobacterium abscessus*-pulmonary disease

<i>M. abscessus</i>	Antibiotic regimen
Clarithromycin sensitive isolates or inducible	<b>Initial phase: ≥ 1 month†</b> intravenous amikacin 15 mg/kg daily or 3× per week‡ and
macrolide-resistant isolates	intravenous tigecycline 50 mg twice daily and where tolerated intravenous imipenem 1 g twice daily and where tolerated oral clarithromycin 500 mg twice daily or oral azithromycin 250–500 mg daily

**Continuation phase:**  
nebulised amikacin‡  
and  
oral clarithromycin 500 mg twice daily or azithromycin 250–500 mg daily  
and 1–3 of the following antibiotics guided by drug susceptibility results and patient tolerance:  
oral clofazimine 50–100 mg daily§  
oral linezolid 600 mg daily or twice daily  
oral minocycline 100 mg twice daily  
oral moxifloxacin 400 mg daily  
oral co-trimoxazole 960 mg twice daily

# British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD).

Haworth CS<sup>1</sup>, Banks J<sup>2</sup>, Capstick T<sup>3</sup>, Fisher AJ<sup>4</sup>, Gorsuch T<sup>5</sup>, Laurenson IF<sup>6</sup>, Leitch A<sup>7</sup>, Loebinger MR<sup>8</sup>, Milburn HJ<sup>9</sup>, Nightingale M<sup>10</sup>, Ormerod P<sup>11</sup>, Shingadia D<sup>12</sup>, Smith D<sup>13</sup>, Whitehead N<sup>14</sup>, Wilson R<sup>8</sup>, Floto RA<sup>1,15</sup>.

BMJ Open Respir Res. 2017 Oct 19;4(1):e000242. doi: 10.1136/bmjresp-2017-000242. eCollection 2017.

## *Mycobacterium abscessus*

= Traitement en deux phases

Traitement quotidien

- Résistance inductible aux macrolides
- Phase d'attaque
- Phase d'entretien

**Table 8** Suggested antibiotic regimens for adults with *Mycobacterium abscessus*-pulmonary disease

<i>M. abscessus</i>	Antibiotic regimen
Constitutive macrolide-resistant isolates	<b>Initial phase: ≥1 month†</b> intravenous amikacin 15 mg/kg daily or 3× per week and intravenous tigecycline 50 mg twice daily and where tolerated intravenous imipenem 1 g twice daily
	<b>Continuation phase:</b> nebulised amikacin‡ and 2–4 of the following antibiotics guided by drug susceptibility results and patient tolerance: oral clofazimine 50–100 mg daily§ oral linezolid 600 mg daily or twice daily oral minocycline 100 mg twice daily oral moxifloxacin 400 mg daily oral co-trimoxazole 960 mg twice daily

# **Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT): A Prospective, Open-Label, Randomized Study.**

Griffith DE<sup>1</sup>, Eagle G<sup>2</sup>, Thomson R<sup>3,4</sup>, Aksamit TR<sup>5</sup>, Hasegawa N<sup>6</sup>, Morimoto K<sup>7</sup>, Addrizzo-Harris DJ<sup>8</sup>, O'Donnell AE<sup>9</sup>, Marras TK<sup>10</sup>, Flume PA<sup>11</sup>, Loebinger MR<sup>12</sup>, Morgan L<sup>13</sup>, Codecasa LR<sup>14</sup>, Hill AT<sup>15</sup>, Ruoss SJ<sup>16</sup>, Yim JJ<sup>17</sup>, Ringshausen FC<sup>18</sup>, Field SK<sup>19</sup>, Philley JV<sup>20</sup>, Wallace RJ Jr<sup>21</sup>, van Ingen J<sup>22</sup>, Coulter C<sup>23</sup>, Nezamis J<sup>2</sup>, Winthrop KL<sup>24</sup>, CONVERT Study Group.

Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 14. doi: 10.1164/rccm.201807-1318OC.

- Etude prospective, randomisée, ouverte, de mai 2015 à janvier 2017
- MAC réfractaire au 1<sup>er</sup> traitement (cultures positives après 6 mois de traitement)
- Comparant l'efficacité et la tolérance de l'amikacine liposomale inhalée (ALI) associée au traitement de référence vs. traitement de référence seul
- Inclusion :
  - 224 patients dans le groupe ALI + traitement de référence
  - 112 patients dans le groupe traitement de référence seul

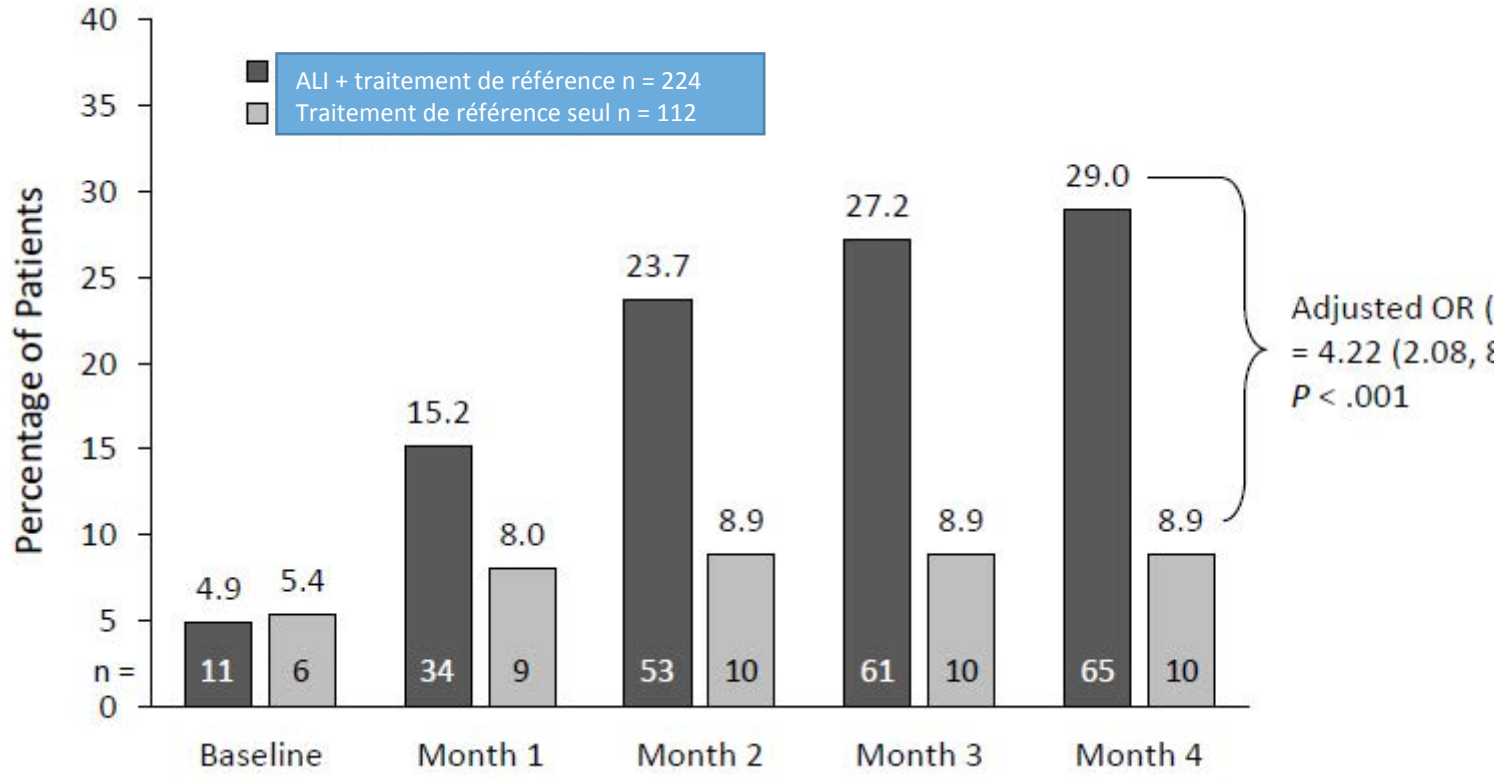


# Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT): A Prospective, Open-Label, Randomized Study.

Griffith DE<sup>1</sup>, Eagle G<sup>2</sup>, Thomson R<sup>3,4</sup>, Aksamit TR<sup>5</sup>, Hasegawa N<sup>6</sup>, Morimoto K<sup>7</sup>, Addrizzo-Harris DJ<sup>8</sup>, O'Donnell AE<sup>9</sup>, Marras TK<sup>10</sup>, Flume PA<sup>11</sup>, Loebinger MR<sup>12</sup>, Morgan L<sup>13</sup>, Codecasa LR<sup>14</sup>, Hill AT<sup>15</sup>, Ruoss SJ<sup>16</sup>, Yim JJ<sup>17</sup>, Ringshausen FC<sup>18</sup>, Field SK<sup>19</sup>, Philley JV<sup>20</sup>, Wallace RJ Jr<sup>21</sup>, van Ingen J<sup>22</sup>, Coulter C<sup>23</sup>, Nezamis J<sup>2</sup>, Winthrop KL<sup>24</sup>, CONVERT Study Group.

Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 14. doi: 10.1164/rccm.201807-1318OC.

ALI augmente le taux de conversion des crachats  
 à 6 mois  
 29 % vs 8,9 %  
 OR 4,22  
 IC 95 % [2,08 – 8,57]  
 p < 0,001



# Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT): A Prospective, Open-Label, Randomized Study.

Griffith DE<sup>1</sup>, Eagle G<sup>2</sup>, Thomson R<sup>3,4</sup>, Aksamit TR<sup>5</sup>, Hasegawa N<sup>6</sup>, Morimoto K<sup>7</sup>, Addrizzo-Harris DJ<sup>8</sup>, O'Donnell AE<sup>9</sup>, Marras TK<sup>10</sup>, Flume PA<sup>11</sup>, Loebinger MR<sup>12</sup>, Morgan L<sup>13</sup>, Codecasa LR<sup>14</sup>, Hill AT<sup>15</sup>, Ruoss SJ<sup>16</sup>, Yim JJ<sup>17</sup>, Ringshausen FC<sup>18</sup>, Field SK<sup>19</sup>, Philley JV<sup>20</sup>, Wallace RJ Jr<sup>21</sup>, van Ingen J<sup>22</sup>, Coulter C<sup>23</sup>, Nezamis J<sup>2</sup>, Winthrop KL<sup>24</sup>, CONVERT Study Group.

Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 14. doi: 10.1164/rccm.201807-1318OC.

- Plus d'EI respiratoires dans le groupe ALI
- 87,4 % ALI vs. 50 % réf.
- 39 patients (17,5 %) ont arrêté l'ALI à cause des EI

Effets indésirables (EI)	ALI + traitement de référence n (%)	Traitement de référence seul n (%)
EI tout confondu	219 (98,2)	102 (91,1)
Dysphonie	102 (45,7)	1 (0,9)
Toux	83 (37,2)	17 (15,2)
Dyspnée	48 (21,5)	10 (8,9)
Exacerbation de BPCO	7 (3,1)	1 (0,9)
Exacerbation de DDB	5 (2,2)	3 (2,7)

# Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT): A Prospective, Open-Label, Randomized Study.

Griffith DE<sup>1</sup>, Eagle G<sup>2</sup>, Thomson R<sup>3,4</sup>, Aksamit TR<sup>5</sup>, Hasegawa N<sup>6</sup>, Morimoto K<sup>7</sup>, Addrizzo-Harris DJ<sup>8</sup>, O'Donnell AE<sup>9</sup>, Marras TK<sup>10</sup>, Flume PA<sup>11</sup>, Loebinger MR<sup>12</sup>, Morgan L<sup>13</sup>, Codecasa LR<sup>14</sup>, Hill AT<sup>15</sup>, Ruoss SJ<sup>16</sup>, Yim JJ<sup>17</sup>, Ringshausen FC<sup>18</sup>, Field SK<sup>19</sup>, Philley JV<sup>20</sup>, Wallace RJ Jr<sup>21</sup>, van Ingen J<sup>22</sup>, Coulter C<sup>23</sup>, Nezamis J<sup>2</sup>, Winthrop KL<sup>24</sup>, CONVERT Study Group.

Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 14. doi: 10.1164/rccm.201807-1318OC.

## Evolution des EI dans le temps

- Principalement le 1<sup>er</sup> mois

