

Organisation Margaux Orange – Tél. 01 42 21 15 25 – email : JourneesGREPI@margauxorange.com

Tuberculose extra-respiratoire: quelle différence en terme de durée de traitement et de choix de molécules ?

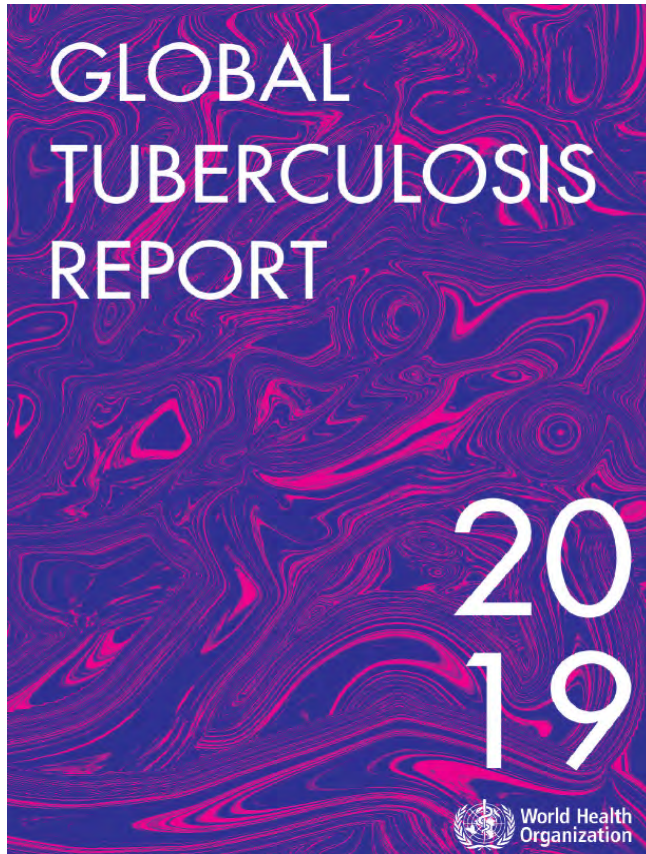
Didier Laureillard
SMIT, CHU Nîmes
didier.laureillard@chu-nimes.fr

Biographie & liens d'intérêts

- Praticien hospitalier dans le service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nîmes depuis 2014.
- Coordinateur du site de recherche ANRS au Vietnam depuis 2017.
- > 10 ans de terrain avec MSF.
- Recherche clinique, notamment co-infection TB/VIH, basé 10 ans en Asie du Sud-Est (Cambodge / Vietnam): essais cliniques **CAMELIA** (2003-2010), **STATIS** (2012-2018), **REFLATE TB 2** (2013-2019), **TIMPANI** (en cours), nouveau projet **DATURA** d'optimisation du traitement TB chez patients VIH (CD4 < 100).
- Aucun lien d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique sur ce sujet.
- Membres de l'action coordonnée Tuberculose ITMO I3M/ANRS
- Membres d'actions coordonnées de l'ANRS : AC44, AC45, AC47 et de l'action coordonnée structurante des sites ANRS.



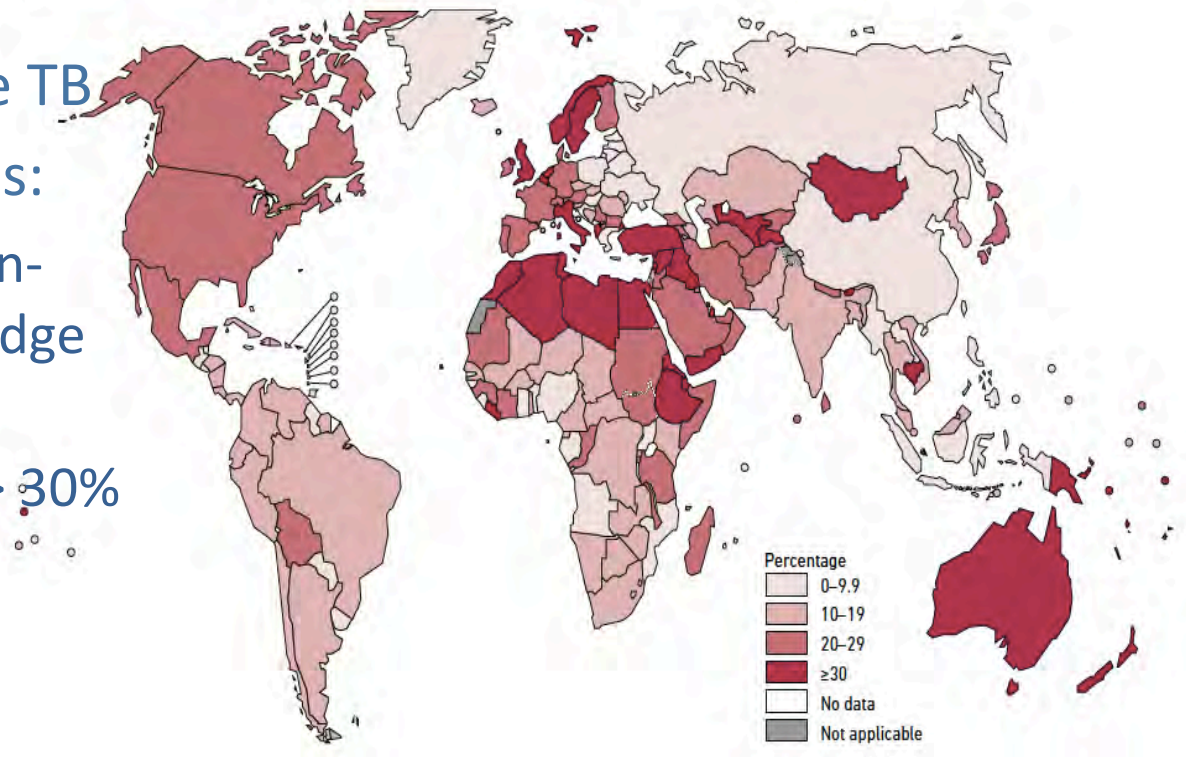
Quelques données chiffrées (1)



- **10,0** millions de cas incidents [9,0-11,1], incl. **0,484** million de TB multirésistantes [0,417-0,556]
- 9,2% [7,9-11] des cas de TB surviennent chez des personnes vivant avec le VIH
- **Géographie :**
 - Asie du Sud-Est : 44%, Afrique : 24%
 - 44% des cas : Chine + Inde + Indonésie
- **Mortalité :**
 - VIH-neg. : 1.20 million [1.10-1.30]
 - **VIH-pos. : 0.25 million [0.22-0.28] soit 17%**

Formes extra-pulmonaires

- 14% des cas incidents de TB
- Disparités géographiques:
 - 8% en région « Western-Pacific » sauf le Cambodge avec > 30%
 - Région nord africaine > 30%
 - France 20-29%



Cas clinique (1)

- Femme de 75 ans avec hypothyroïdie (traitée par la L-thyroxine) et 6 mois auparavant fracture vertébrale T11 – T12, traitée par corticoïdes pendant 3 mois.
- Fièvre depuis 3 jours avec œdème douloureux et inflammatoire de la pulpe du pouce gauche, traité par pristinaïmycine.
- Consulte aux Urgences car pas d'amélioration :
 - Pouce gauche très inflammatoire avec limitation de l'extension du pouce gauche, évoquant un phlegmon avec atteinte de la gaine du fléchisseur.
 - Drainage chirurgical et Amox/Ac Clavulanique démarré dès le bloc opératoire.
 - Résultats prélèvements per-opératoires et hémocultures : négatifs.



Cas clinique (2)

- Malgré 10 jours d'Amox/Ac. Clav. par IV, puis 15 jours de pipéracilline-tazobactam IV, mauvaise évolution locale.
- Avec l'alitement, douleurs vertébrales thoraciques:
 - Radiographie vertébrale suggère spondylodiscite T10 - T11
 - IRM: confirme le diagnostic de spondylodiscite (érosion des plateaux des vertèbres T10 – T11 – T12, et des disques, avec collections épidurales et pré-vertébrales et compression locale de la moelle épinière sans hypersignal T2).
- Dyspnée progressive:
 - Radiographie thoracique: syndrome interstitiel de type miliaire
 - TDM thoracique: nodules pulmonaires révélés uniformément répartis de 1 à 3 mm



Cas clinique (3)

- Aspiration gastrique → direct négatif mais PCR positive.
- Biopsie vertébrale → BAAR positif au direct
- Prélèvement de la plaie → direct négatif mais PCR positive.
- Cultures vertébrale, pousse et liquide gastrique: positives à *Mycobacterium tuberculosis* multiS
- Test VIH négatif
- Après 2 semaines de traitement antituberculeux standard (isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide), disparition de la fièvre et diminution des douleurs vertébrales.



Cas clinique (3)

- Aspiration gastrique → direct négatif mais PCR positive.
- Biopsie vertébrale → BAAR positif au direct
- Prélèvement de la plaie → direct négatif mais PCR positive.
- Cultures vertébrale, pousse et liquide gastrique: positives à *Mycobacterium tuberculosis* multiS
- Test VIH négatif
- Après 2 semaines de traitement antituberculeux standard (isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide), disparition de la fièvre et diminution des douleurs vertébrales.

→ Durée de traitement ?



Cas clinique (4)

- Traitement:
 - Durée dépendant de l'atteinte osseuse
 - 12 mois : 1,5 mois R/H/E/Z + 1,5 mois R/H/Z + 9 mois RH.
 - Guérison pouce et vertèbre



Acta Derm Venereol 2016; 96: 560–561

SHORT COMMUNICATION

A Case of Miliary Tuberculosis Presenting with Whitlow of the Thumb

Romarc Larcher¹, Albert Sotto^{1*}, Jean-Marc Mauboussin¹, Jean-Philippe Lavigne², François-Xavier Blanc³ and Didier Laureillard¹

¹Infectious Disease Department, ²Department of Microbiology, University Hospital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, FR-0029 Nîmes Cedex 09, and ³L'Institut du Thorax, Respiratory Medicine Department, University Hospital, Nantes, France. *E-mail: albert.sotto@chu-nimes.fr

Accepted Nov 10, 2015; Epub ahead of print Nov 11, 2015



Diagnostic dans les formes extra-pulmonaires (1)

- Examen direct: pas très performant en dehors du pus (ex: ganglion)
- Culture : toujours le « gold standard »
- Xpert MTB/RIF: depuis 2013, validé par l’OMS pour certaines formes extra-pulmonaires.



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

J Clin Tuberc Other Mycobact Dis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jctube



Comparative evaluation of Xpert MTB/RIF and the new Xpert MTB/RIF ultra with respiratory and extra-pulmonary specimens for tuberculosis case detection in a low incidence setting



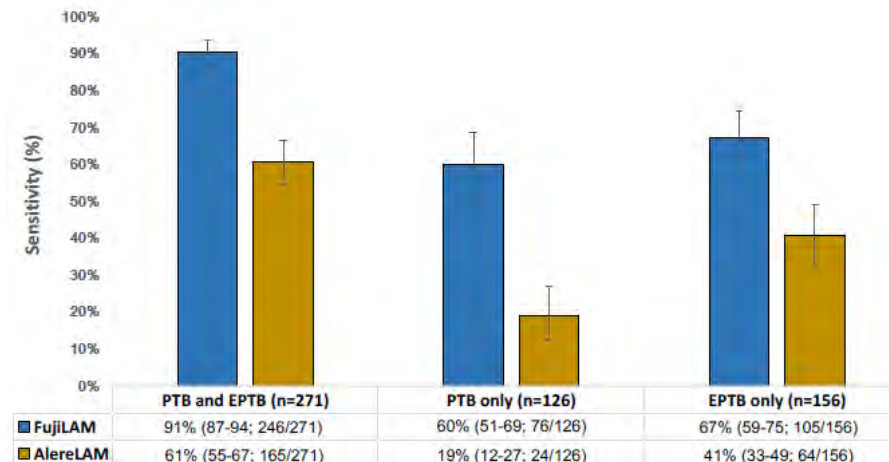
Claudio Piersimoni*, Giancarlo Gherardi, Natascia Gracciotti, Antonella Pocognoli

Regional Reference Mycobacteriology Laboratory, Clinical Pathology Laboratory, United Hospitals, Ancona, Italy



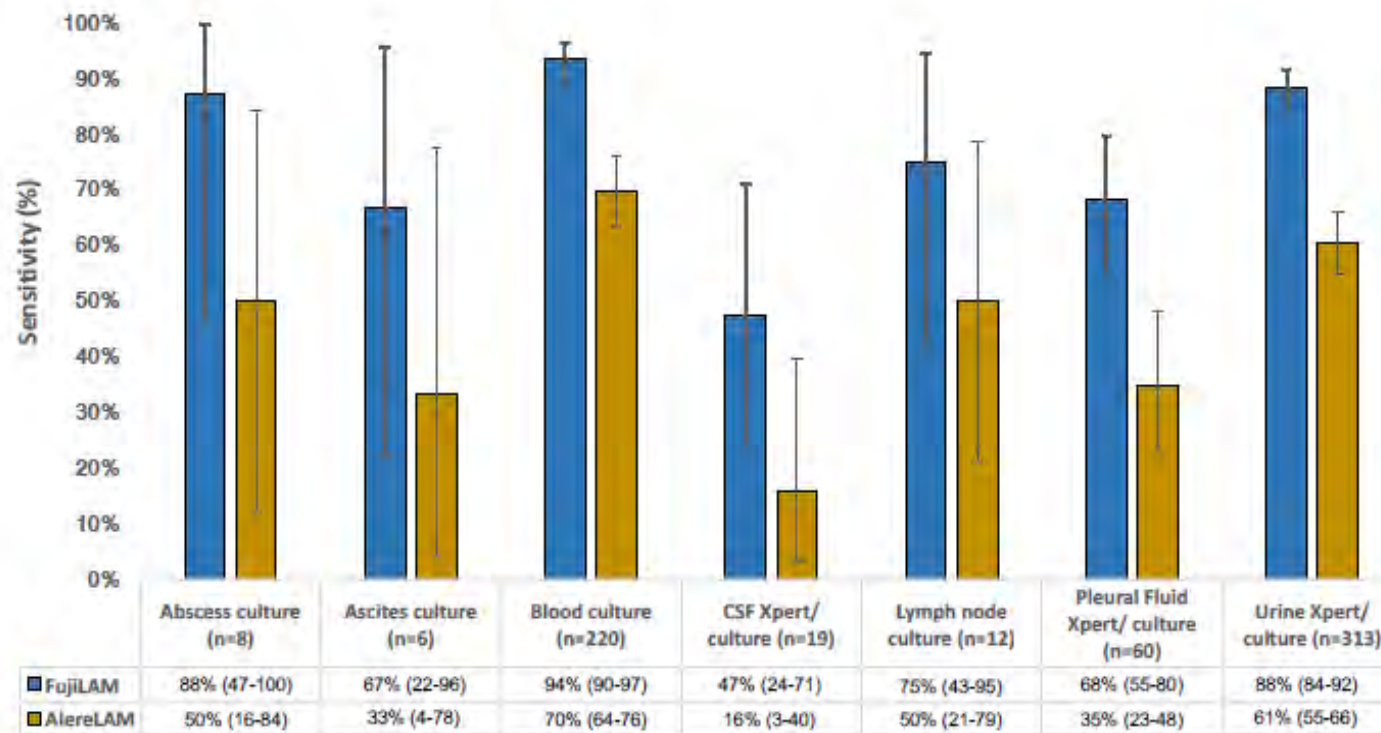
Diagnostic dans les formes extra-pulmonaires (2)

- Lipoarabinomannane (LAM) urinaire:
 - Bonne sensibilité pour détecter les TB pulmonaires et extra-pulmonaires chez les patients infectés par **le VIH sévèrement immuno-déprimés**, chez qui les diagnostics classiques sont difficiles à obtenir.
 - Sensibilité des bandelettes FujiLAM et AlereLAM par type de TB (pulmonaire, extra-pulmonaire ou disséminée; n=553),



Diagnostic dans les formes extra-pulmonaires (3)

Sensibilité des bandelettes FujiLAM et AlereLAM par sites de la TB en cas de TB extra-pulmonaires confirmées.



Recommandations thérapeutiques chez l'adulte (1)

- Base du traitement :
 - Quadrithérapie associant rifampicine, isoniazide, éthambutol et pyrazinamide pendant les 2 premiers mois.
 - bithérapie associant rifampicine, isoniazide pendant 4 -10 mois, dépendant de la localisation de la TB.
 - Doses identiques à la TB pulmonaire.
- Association à des corticoïdes selon la localisation.
- Pas de bénéfice des fluoroquinolones.



Recommandations thérapeutiques chez l'adulte (2)

	Européennes (ETS/ECDC)	Américaines (ATS/CDC/IDSA)	Françaises (ECN)
	2017	2016	2018
TB ganglionnaire	2HRZE/4HR	2HRZE/4HR	2HRZE/4HR
Péricardite TB	2HRZE/4HR	2HRZE/4HR	2HRZE/4HR
TB pleurale	2HRZE/4HR	2HRZE/4HR	2HRZE/4HR
TB ostéo-articulaire	?	2HRZE/7-10HR	2HRZE/4HR*
TB uro-génitale	2HRZE/4HR	2HRZE/4HR	2HRZE/4HR
TB neuro-méningée	2HRZE/7-10HR	2HRZE/7-10HR	2HRZE/7-10HR
TB disséminée	?	2HRZE/4-10HR	?

* mentionné « y compris localisations osseuses »



Traitements corticoïdes associés

	Oui	Non
TB ganglionnaire		
TB pleurale		
TB neuro-méningée		
TB ostéo-articulaire		
Péricardite TB		

Traitements corticoïdes associés

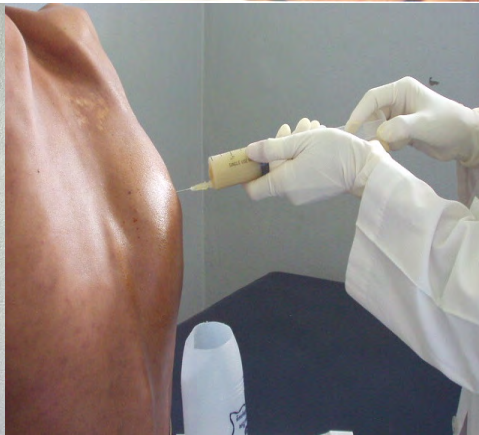
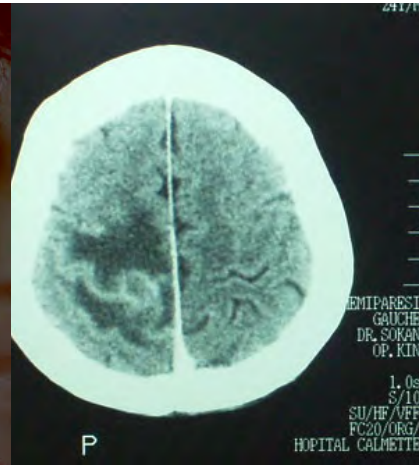
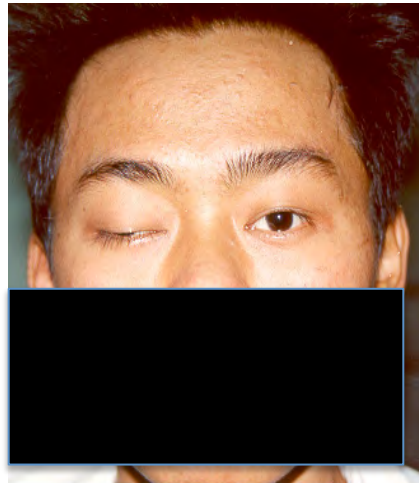
	Oui	Non
TB ganglionnaire		X
TB pleurale		X
TB neuro-méningée	X	
TB ostéo-articulaire	X	X
Péricardite TB	X	X

Traitements corticoïdes associés

- Dans les **méningites tuberculeuses**, l'ajout des corticoïdes entraîne une réduction de la mortalité, des séquelles neurologiques graves, des effets indésirables (notamment hépatites graves) et des rechutes.
→ une corticothérapie initiale par dexaméthasone ou prednisolone, diminuée progressivement sur 6-8 semaines, doit être utilisée (Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles).
- Dans les **péricardites tuberculeuses**, bénéfice de l'ajout des corticoïdes sur les décès, en cas de péricardite constrictive et sur l'observance du traitement.
→ une corticothérapie initiale adjuvante peut être utilisée (Recommandation avec réserves, qualité médiocre des bases factuelles).
- Dans les **TB rénales**, pour prévenir les sténoses urétérales.
- Dans les **TB vertébrales** en cas de compression médullaire.



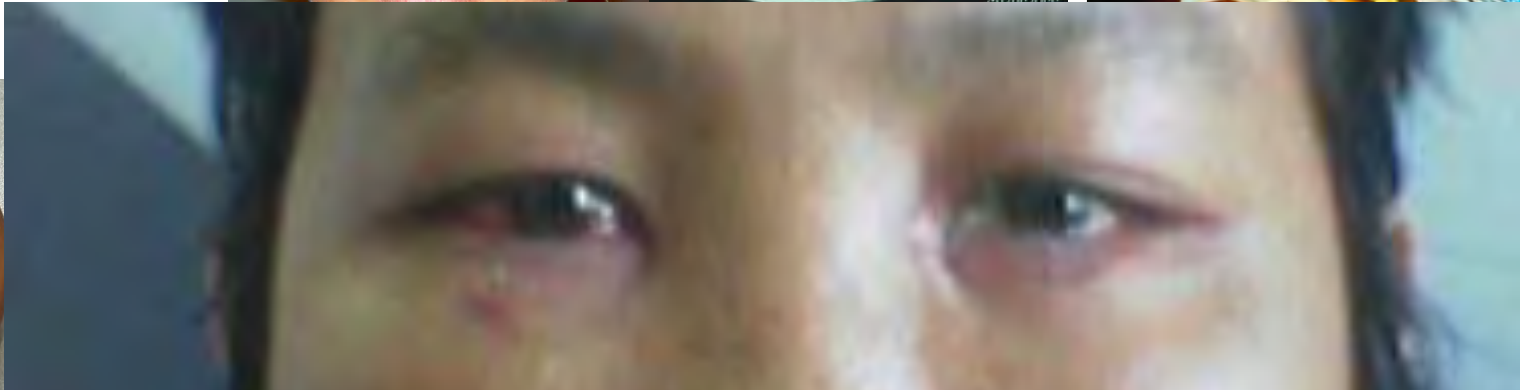
Quelques formes extra-pulmonaires



Quelques formes extra-pulmonaires



Quelques formes extra-pulmonaires



Conclusion (1)

- Les formes extra-pulmonaires sont fréquentes (1/4 en France).
- Très fréquentes chez les patients infectés par le VIH, notamment sous formes disséminées (diagnostic difficile, mortalité élevée).
- Diagnostic reste compliqué.
- Concernant la durée de traitement:
 - le plus souvent identique à la forme pulmonaire : 2 mois d'attaque (RHEZ) et 4 mois d'entretien (RH).
 - Phase d'entretien allongée en cas de localisations méningées, +/- localisations ostéo-articulaires.
- Concernant le choix des molécules: « rien de nouveau » aujourd'hui.



Conclusion (2)

- Place pour la recherche +++ → **Action coordonnée ITMO I3M/ANRS**
- Quelques exemples de recherche impliquant des équipes françaises:

	INTENSE TBM	TIMPANI	DATURA
Financier/promoteur	EDCTP / ANRS	ANRS	EDCTP / ANRS
Investigateur coordonateurs	F. Bonnet (CHU Bordeaux)	N. De Castro (APHP)	D. Laureillard (CHU Nîmes) F.X Blanc (CHU nantes)
Pays	Cameroun, Côte d'Ivoire, Ouganda, Madagascar	Mozambique, Brésil, Vietnam	Cameroun, Guinée, Ouganda, Zambie +/- Cambodge, Vietnam
Patients	VIH + / VIH -	VIH +	VIH+ (CD4 < 100/mm ³)
Type de tuberculoses	Méningée	Méningée	Toutes sauf neuro.
Sujet d'étude	Intensification du TT anti-TB	Ajout anti-TNF	Intensification du TT anti-TB



Merci pour votre attention

Didier Laureillard
SMIT, CHU Nîmes
didier.laureillard@chu-nimes.fr

