



LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS DANS LA PEC DE LA TB-MR

Dr DIALLO BOUBACAR DJELO, MCA de Pneumologie Université Gamal
Abdel Nasser de Conakry

Webinair SAPLF 2024 du 27/03/2024

Déclarations de liens d'intérêt

- **Aucun lien direct avec l'industrie sur cette thématique**

PLAN

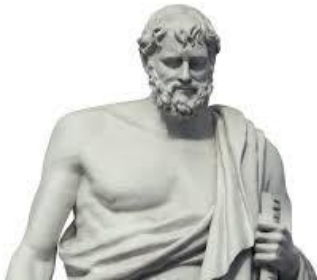
- Introduction
- Historique des recommandations
- Recommandations actuelles
- TB-MR et Grossesse
- TB-MR et Nutrition
- Conclusion

La TB MR ça galoppe



Ce qui demeure.....

- TB connue depuis Antiquité (Hippocrate décrivait la phtisie)
- Maladie infectieuse due à bactérie du complexe tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*) touchant le plus souvent les poumons
- TB-MR : Résistance des souches de MTB à R et à H



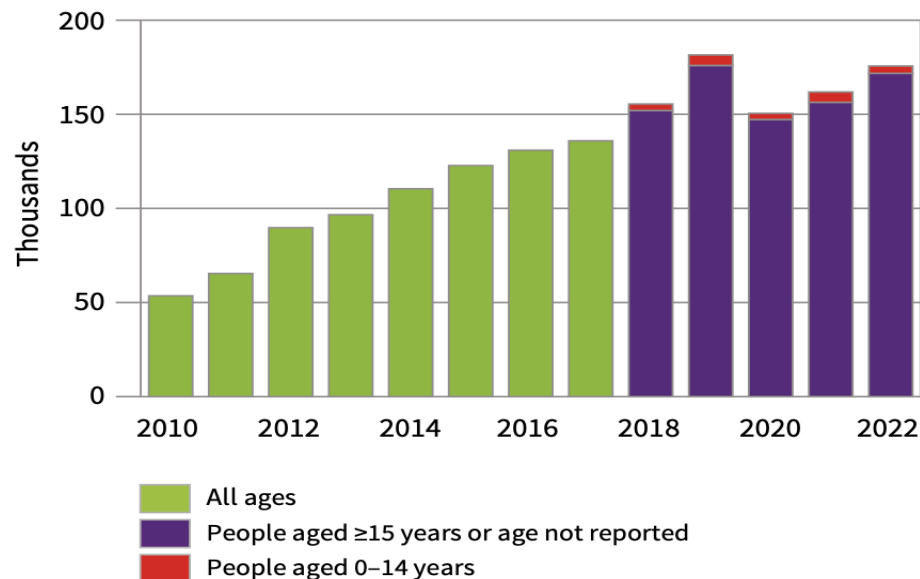
Des changements ces dernières années

Un peu d'histoire

- A partir des années 1940 : arrivée antibiotiques
- Puis désintérêt du public et du monde médical
- Intérêt de L'Union (Karel Styblo, Annik Rouillon)
- Léthargie de la recherche pour les nouveaux médicaments
- Implication des nations unies, réunion de haut niveau
- Urgence sanitaire mondiale

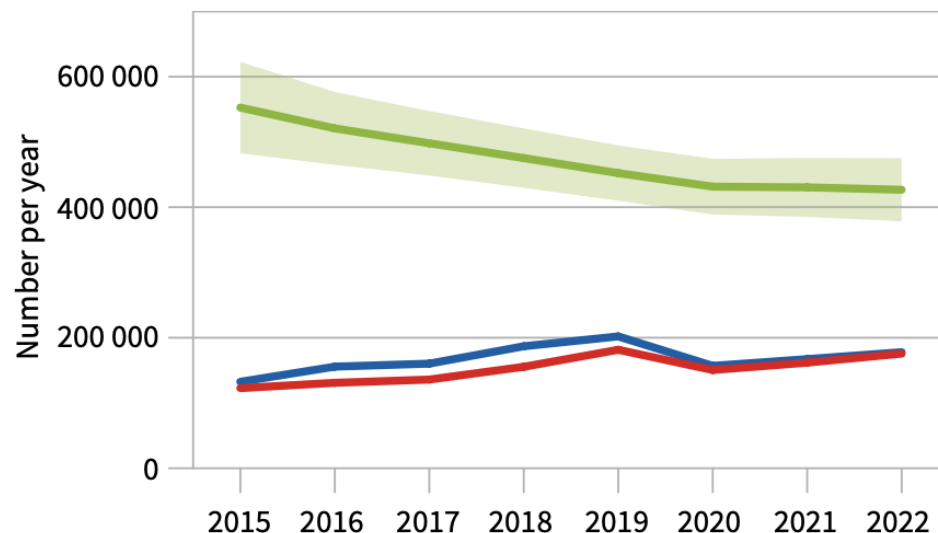


The global number of people reported to have been enrolled on treatment for MDR/RR-TB, 2010–2022^a



^a Global data disaggregated by age are not available for the years before 2018.

Global number of people diagnosed with MDR/RR-TB (blue) and number enrolled on an MDR-TB treatment regimen (red), compared with estimates of the global number of incident cases of MDR/RR-TB (95% uncertainty interval shown in green), 2015–2022^a



^a The time period corresponds to the period for which estimates of the incidence of MDR/RR-TB are available.

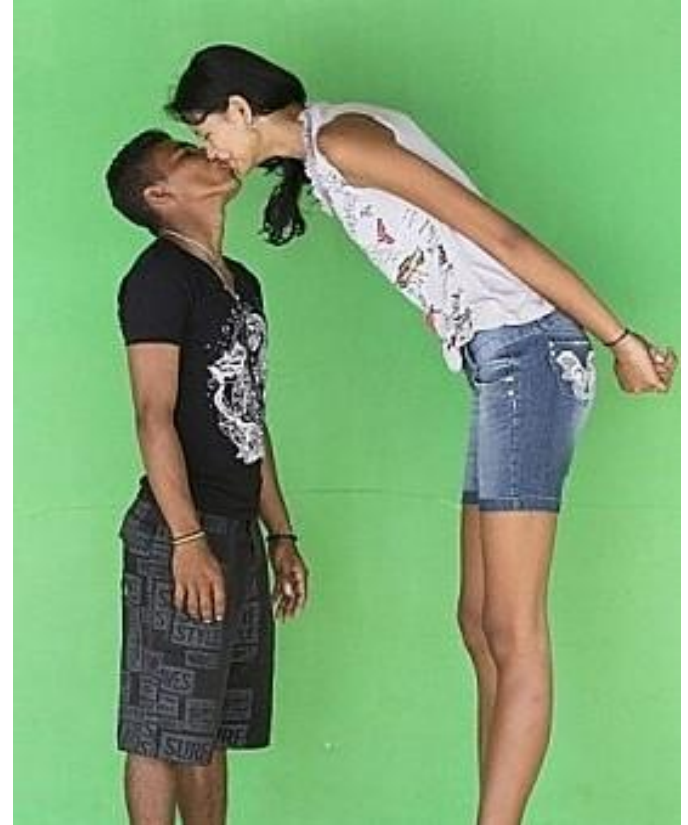
Régimes longs ou courts?



Rapid communication:
Key changes to the treatment of drug-resistant
tuberculosis

May 2022

Merci au Dr Alberto pour la photo



Durée de traitement d'une TB multi/ultra-résistante

Anciens principes généraux du traitt

Step 1: Include any first-line drugs to which the isolate is susceptible

First-line Drugs

Ethambutol
Pyrazinamide

Step 2: Add a fluoroquinolone

Fluoroquinolone

Levofloxacin
Moxifloxacin
Gatifloxacin

Step 3: Include an injectable agent

Injectables

Kanamycin
Amikacin
Capreomycin
Streptomycin

Oral Second-line Drugs

Ethionamide
Prothionamide
Cycloserine/terizidone
Para-aminosalicylic acid

Step 4: Include second-line drugs until you have 4-6 drugs to which the isolate is susceptible

Consider third-line drugs if there are not 4-6 drugs to which the isolate is susceptible

Third-line Drugs

Clofazimine
Clarithromycin
Amoxicillin-clavulanate
Linezolid
Thiacetazone
Meropenem-clavulanate
Thioridazine
Other new drugs

Anciens principes généraux du traitt

Resistance Pattern	Regimen	Comments
INH and RIF ± Strept	PZA + EMB + FQN + injectable (for ≥ 6 mos) + second-line agent if extensive disease	Treat 18-24 mos following conversion
INH, RIF + (PZA or EMB)	(PZA or EMB) + FQN + 2 second-line agents + injectable agent (for first 6 mos)	Treat 18-24 mos following conversion; consider additional agents, high-dose INH
INH, RIF, PZA, EMB	FQN + 3 second-line agents + injectable drug for first 6-12 mos	Treat 18-24 mos following conversion
INH, RIF, PZA, EMB, FQN	Injectable + 3 second-line agents + third-line agents	Treat 24 mos following conversion; consider high-dose INH, Surgery
INH, RIF, PZA, EMB, injectables	FQN + all available second-line agents; consider any third-line agents if susceptible	Treat 24 mos following conversion; consider surgery

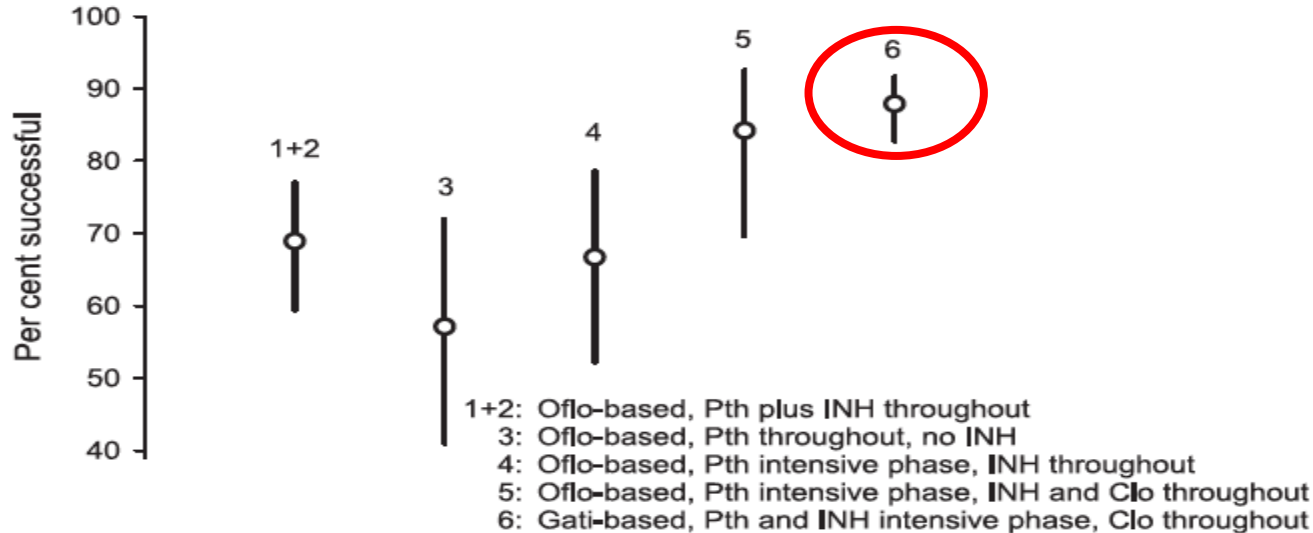
Adapted from: Curry International Tuberculosis Center. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. Chang KC, et al. Respiriology. 2013;18:8-21.

1^{ère} tentative réussie de traitement court

Phase	Molécules
Attaque pendant 4 mois ('intensive')	INH forte dose* Prothionamide* <u>Kanamycin</u> Gatifloxacin Ethambutol* Pyrazinamide* Clofazimine
Poursuite pendant 5 mois ('continuation')	Gatifloxacin Ethambutol* Pyrazinamide* Clofazimine

*Resistance probable chez beaucoup de patients MDR-TB

Régime dit 'du Bangladesh' : taux de succès



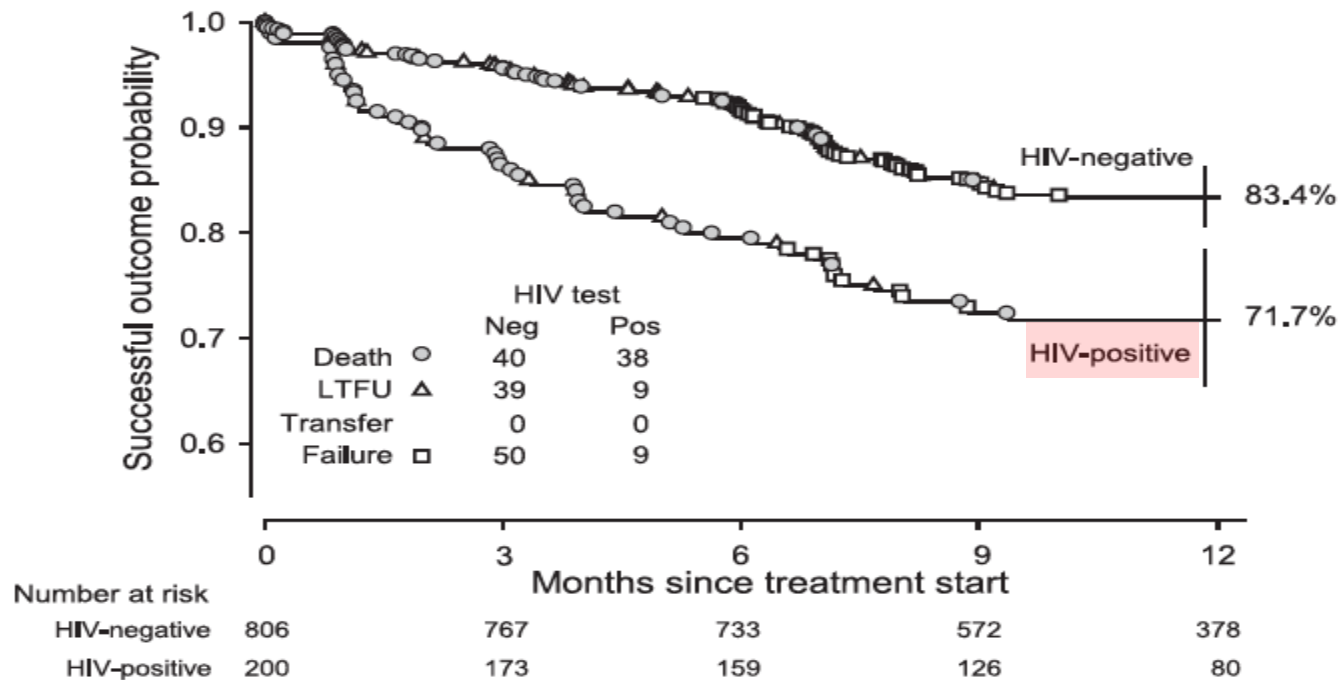
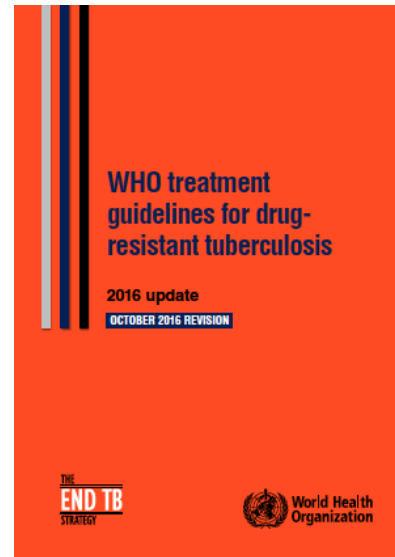


Figure Kaplan-Meier probability analysis of successful MDR-TB treatment outcome.

Classification 2016 des molécules anti-TB dans la TB résistante

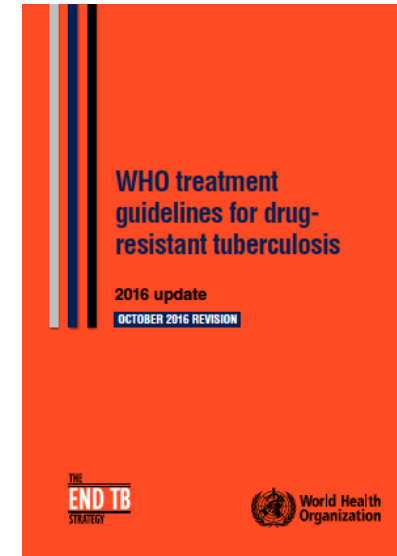
Group A. Fluoroquinolones^b	Levofloxacin	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Gatifloxacin	Gfx
Group B. Second-line injectable agents	Amikacin	Am
	Capreomycin	Cm
	Kanamycin	Km
	(Streptomycin) ^c	(S)
Group C. Other core second-line agents^b	Ethionamide / prothionamide	Eto / Pto
	Cycloserine / terizidone	Cs / Trd
	Linezolid	Lzd
	Clofazimine	Cfz
Group D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	D1 Pyrazinamide	Z
	Ethambutol	E
	High-dose isoniazid	H ^h
	D2 Bedaquiline	Bdq
	Delamanid	Dlm
	D3 <i>p</i> -aminosalicylic acid	PAS
	Imipenem–cilastatin ^d	Ipm
	Meropenem ^d	Mpm
	Amoxicillin-clavulanate ^d	Amx-Clv
	(Thioacetazone) ^e	(T)



2016

Recommendations⁵

- In patients with RR-TB or MDR-TB, a regimen with at least five effective TB medicines during the intensive phase is recommended, including pyrazinamide and four core second-line TB medicines – one chosen from Group A, one from Group B, and at least two from Group C⁶ (conditional recommendation, very low certainty in the evidence). If the minimum number of effective TB medicines cannot be composed as given above, an agent from Group D2 and other agents from Group D3 may be added to bring the total to five.⁷
- In patients with RR-TB or MDR-TB, it is recommended that the regimen be further strengthened with high-dose isoniazid and/or ethambutol (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).



Régime standardisé recommandé par l'OMS en 2016 (incl. VIH+ et enfants) :

- 4 à 6 mois de kanamycine, moxifloxacin, prothionamide, clofazimine, pyrazinamide, éthambutol et isoniazide haute dose
- puis 5 mois de moxifloxacin, clofazimine, pyrazinamide et éthambutol

2016

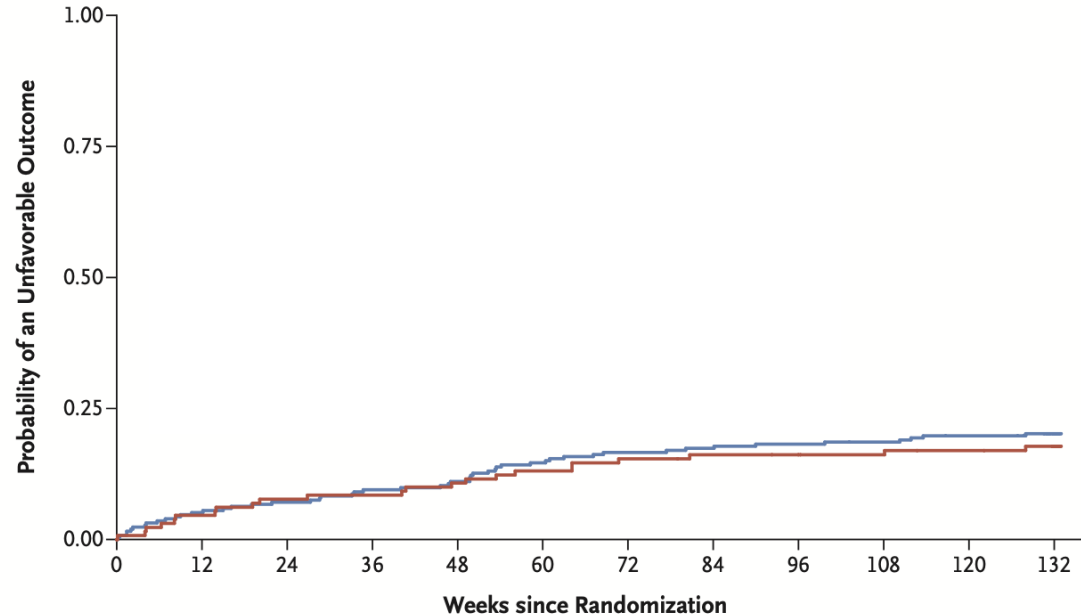
Raccourcissement de la durée du traitement de la TB multirésistante

Essai STREAM :

- Comparaison entre un traitement court (9 à 11 mois) et un traitement 'classique' (20 mois) de TB-MDR en Afrique du Sud, Ethiopie, Mongolie et Vietnam
- Traitement court type 'Bangladesh' : moxifloxacine (forte dose : 800 mg/j si poids > 50 kg), clofazimine, ethambutol et pyrazinamide pendant 40 semaines + kanamycine, isoniazide et prothionamide pendant les 16 premières semaines (voire pendant 20 à 24 semaines si pas de négativation de l'examen direct des crachats).
- 282 participants dans le groupe 'traitement court' et 142 dans le groupe 'classique'.
- Critère de jugement principal : négativation des cultures à 132 semaines ou avant.

Raccourcissement de la durée du traitement de la TB multirésistante

A Time to an Unfavorable Outcome

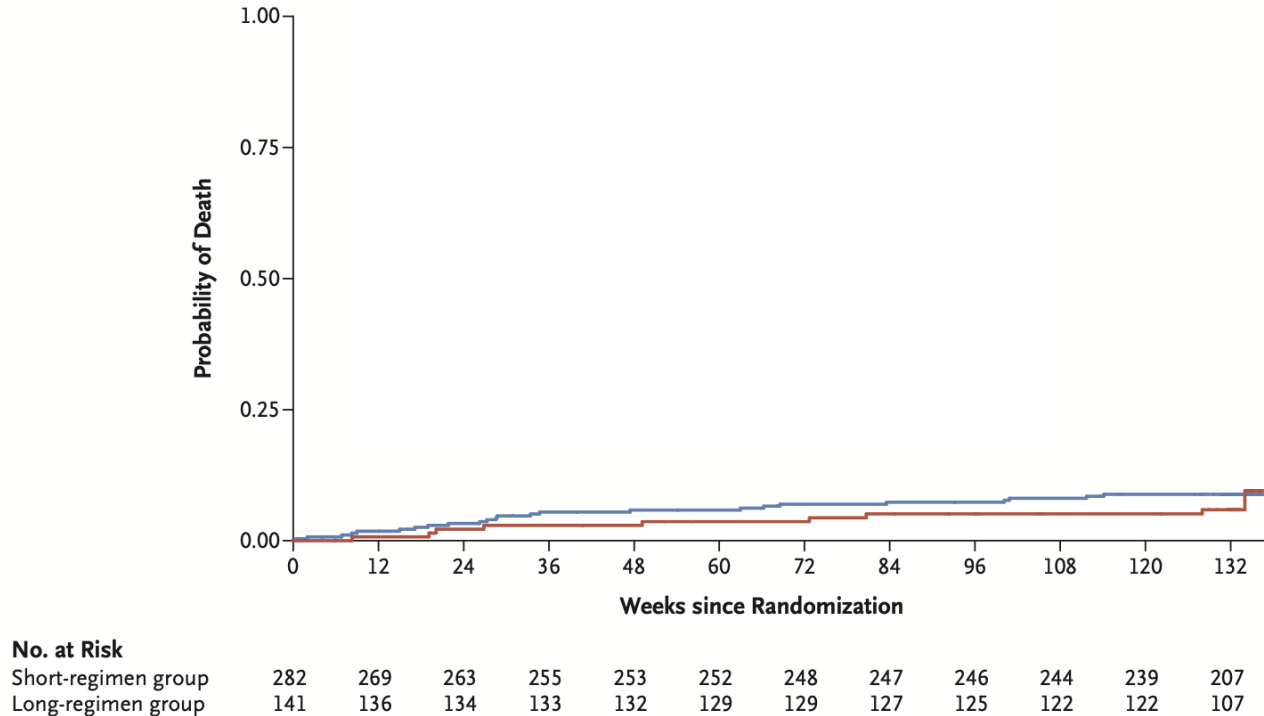


No. at Risk

Short-regimen group	253	240	235	229	225	216	211	209	207	205	201	175
Long-regimen group	130	124	120	119	116	113	110	108	107	105	103	97

Raccourcissement de la durée du traitement de la TB multirésistante

B Time to Death



TB multirésistante : peut-on se passer du traitement injectable initial ?

Bédaquiline vs. injectables : cohorte sud africaine

Régime standardisé recommandé par l'OMS en 2016 (incl. VIH+ et enfants) :

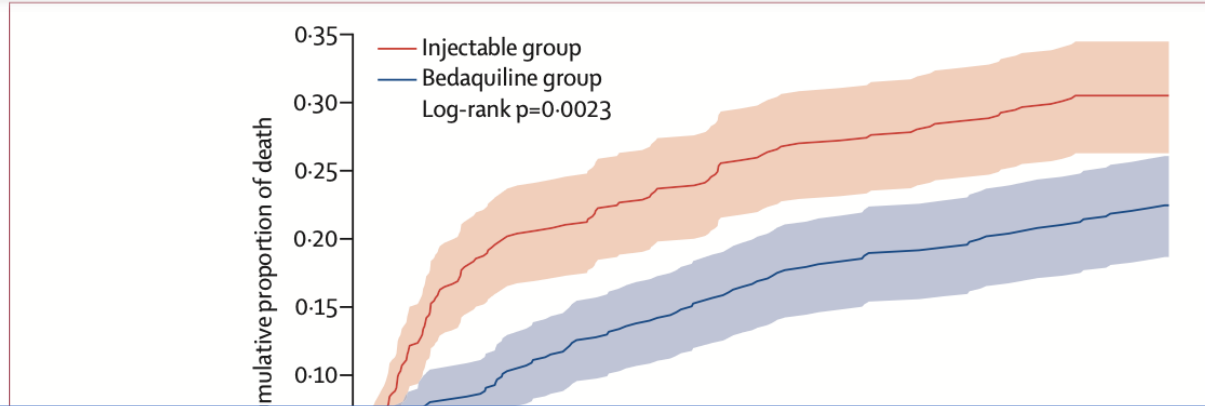
- 4 à 6 mois de kanamycine/amikacine, lévoflo/moxifloxacine, éthio/prothionamide, clofazimine, pyrazinamide, éthambutol (EMB) et isoniazide haute dose
- puis 5 mois de lévoflo/moxifloxacine, clofazimine, pyrazinamide et EMB

Régime sans injectable (9 à 12 mois) :

- 6 mois de bédaquiline, lévoflo/moxifloxacine, éthio/prothionamide, clofazimine, pyrazinamide, éthambutol (EMB) et isoniazide haute dose
- puis 5 mois de lévoflo/moxifloxacine, clofazimine, pyrazinamide et EMB

	Avec injectables	Avec bedaquiline	
n	699	688	
Succès thérapeutique	396 (57%)	478 (69%)	
Décès pendant traitt	199 (28%)	162 (24%)	
Perdus de vue	87 (12%)	44 (6%)	20

Bédaquiline vs. injectables : cohorte sud africaine



L'utilisation de la bédaquiline au lieu d'un produit injectable dans un schéma thérapeutique plus court pour la tuberculose résistante à la rifampicine est associée à une amélioration significative de la réussite du traitement 24 mois après le début du traitement, ainsi qu'à une réduction significative de la mortalité et de la perte de suivi pendant le traitement.

La bédaquiline pourrait remplacer les injectables dans les schémas thérapeutiques courts pour tous les patients éligibles, tandis que les efforts se poursuivent pour améliorer encore l'efficacité, la sécurité et l'achèvement des schémas thérapeutiques contre la tuberculose résistante à la rifampicine.

Classification actuelle des molécules anti-TB dans la TB résistante

2019

Groups & steps	Medicine	
Group A: Include all three medicines	levofloxacin <i>OR</i>	Lfx
	moxifloxacin	Mfx
	bedaquiline ^{2,3}	Bdq
	linezolid ⁴	Lzd
Group B: Add one or both medicines	clofazimine	Cfz
	cycloserine <i>OR</i>	Cs
	terizidone	Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	ethambutol	E
	delamanid ^{3,5}	Dlm
	pyrazinamide ⁶	Z
	imipenem–cilastatin <i>OR</i>	Ipm–Cln
	meropenem ⁷	Mpm
	amikacin (<i>OR</i> streptomycin) ⁸	Am (S)
	ethionamide <i>OR</i> prothionamide ⁹	Eto Pto
<i>p</i> -aminosalicylic acid ⁹		PAS

2019 WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment

Nouvelles définitions de l'OMS pour la TB-XDR

2021

- **Définition 2006 de la tuberculose ultrarésistante :** tuberculose multirésistante également résistante à toute fluoroquinolone et à au moins un des trois médicaments injectables de deuxième intention (capréomycine, kanamycine et amikacine).
 - **Pre-XDR-TB:** TB causée par des souches de *Mycobacterium tuberculosis* qui répondent à la définition de MDR/RR-TB et qui sont également résistantes à n'importe quelle fluoroquinolone..
 - **XDR-TB:** TB causée par des souches de *Mycobacterium tuberculosis* qui répondent à la définition de la TB-MR/RR et qui sont également résistantes à toute fluoroquinolone et à au moins un autre médicament du groupe A.
 - Les médicaments du groupe A sont actuellement la levofloxacin ou la moxifloxacin, la bedaquiline et le linezolid ; par conséquent, la tuberculose ultrarésistante est une tuberculose MR/RR résistante à une fluoroquinolone et à la bedaquiline ou au linezolid (ou aux deux).

Traitement de la TB résistante : tjrs + court

Essai Nix-TB

- 109 patients inclus en Afrique du Sud (dont 56 VIH+)
- **Traitement uniquement oral :**
 - bédaquiline 400 mg/j pdt 2 semaines puis 200 mg trois fois par semaine pendant 24 semaines,
 - prétomanide 200 mg/j pendant 26 semaines
 - linézolide 1200 mg/j pendant 26 semaines (avec ajustement des doses selon la toxicité)
- Tous les patients sauf 9 avaient reçu d'autres traitements TB avant (fluoroquinolones, pyrazinamide, terizidone, clofazimine, PAS, ethambutol, ethionamide...).
- 71 cas (65%) étaient des TB-XDR, 19 (17%) des TB-MDR ne répondant pas au traitement et 19 (17%) des TB-MDR chez qui le traitement avait dû être stoppé à cause d'effets indésirables

Essai Nix-TB

Outcome	XDR	MDR	Overall
Intention-to-treat population†			
No. of patients	71	38	109
Favorable outcome			
No. of patients	63	35	98
Percent of patients (95% CI)	89 (79–95)	92 (79–98)	90 (83–95)
Unfavorable outcome — no. (%)	8 (11)	3 (8)	11 (10)
Deaths — no.	6	1	7
Withdrawal during treatment — no.	1	0	1
Lost to follow-up after end of treatment — no.	0	1	1
Relapse — no.	1	1	2‡

Essai Ze-Nix

- 4 sites en Afrique du Sud, 1 en Géorgie, 1 en Moldavie et 5 en Russie
- Culture ou test moléculaire positif pour *M. tuberculosis* dans les 3 mois précédents
- VIH+ OK seulement si CD4 > 100/μL
- Critère de jugement principal : évolution défavorable 26 semaines après la fin du traitement (soit échec, soit rechute)
- ***n* = 181, randomisés en 4 bras contenant bédaquiline, prétomanide et linézolide (1200 mg ou 600 mg pendant 9 ou 26 semaines)**

Essai Ze-Nix



Bedaquiline

- 200 mg daily for 8 weeks
- 100 mg daily for 18 weeks



Pretomanid

200 mg daily for 26 weeks



Linezolid
1200 mg daily

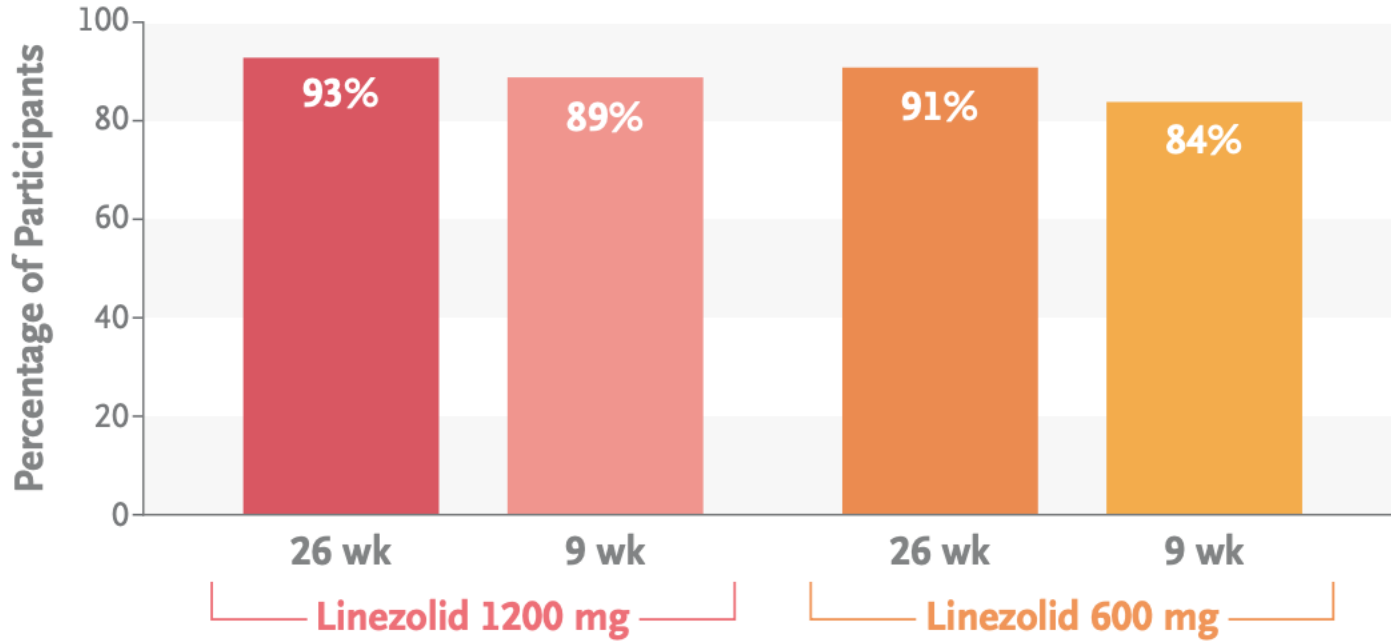
26 weeks or 9 weeks



Linezolid
600 mg daily

Essai Ze-Nix

Negative Culture Status throughout Follow-up



Interruption, réduction de dose ou arrêt du linézolide



Bedaquiline

- 200 mg daily for 8 weeks
- 100 mg daily



Pretomanid

200 mg daily for 26 weeks

Un traitement de 600 mg de linézolide pendant 26 semaines semble avoir le profil risque-bénéfice le plus favorable parmi les traitements étudiés.



Linezolid
1200 mg daily

26 semaines : 23/45 (51%)
9 semaines : 14/46 (30%)

26 weeks or 9 weeks



Linezolid
600 mg daily

26 semaines : 6/45 (13%)
9 semaines : 6/45 (13%)

2.1 A shorter all-oral bedaquiline-containing regimen of 9–12 months duration is recommended in eligible patients with confirmed multidrug- or rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) who have not been exposed to treatment with second-line TB medicines used in this regimen for more than 1 month, and in whom resistance to fluoroquinolones has been excluded.

(Conditional recommendation, very low certainty in the evidence)

4.1 A treatment regimen lasting 6–9 months, composed of bedaquiline, pretomanid and linezolid (BPaL), may be used under operational research conditions in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) patients with TB that is resistant to fluoroquinolones, who have either had no previous exposure to bedaquiline and linezolid or have been exposed for no more than 2 weeks.

(Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect)

Essai NExT

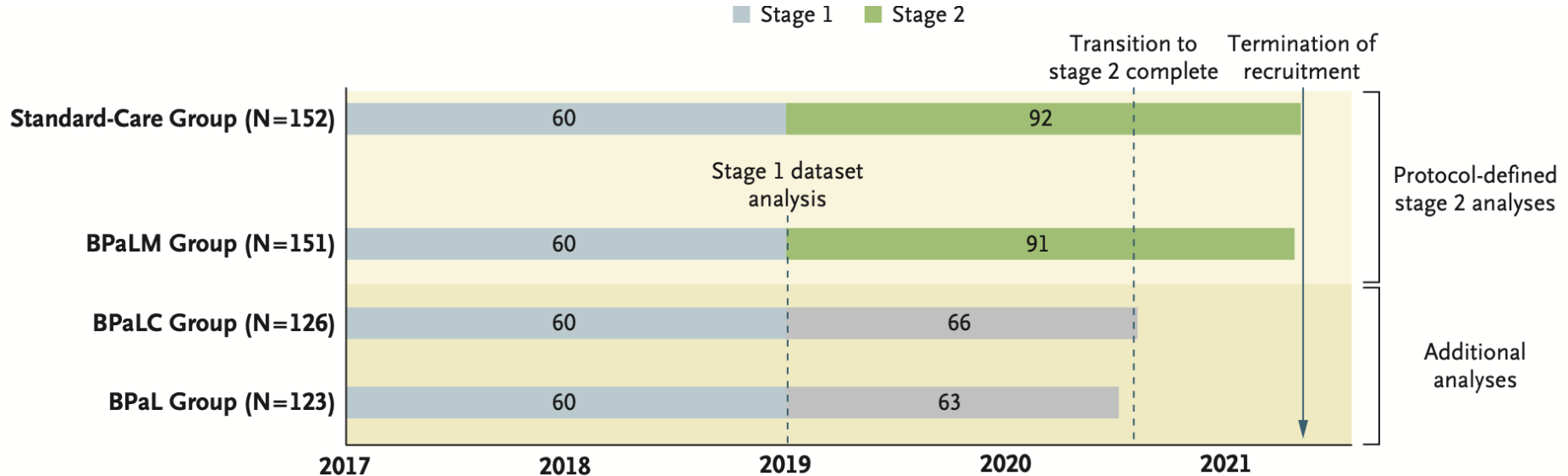
- Les participants étaient éligibles à l'inclusion s'ils avaient récemment reçu un diagnostic de TB-MR/RR avec une sensibilité aux fluoroquinolones et aux aminoglycosides lors des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments et/ou en utilisant des méthodes génomiques standardisées (GeneXpert MTB/RIF et GenoType HainMTBDRplus ou sl).
- Les participants n'étaient pas éligibles s'ils avaient reçu un traitement contre la TB-MR/RR pendant plus de 2 semaines avant la randomisation, s'ils étaient allergiques à l'un des médicaments de l'essai, ou s'ils étaient enceintes ou allaitaient au moment de la sélection.
- Les participants ont été assignés de manière aléatoire (ratio 1:1) à un traitement oral d'environ 6 mois comprenant de la lévofloxacine, de la bédaquiline et du linézolide, ou au traitement standard ≥ 9 mois à base d'injectables approuvé par l'OMS.
- Le critère d'évaluation principal était un résultat favorable du traitement défini par l'OMS (qui stipule que la substitution de médicaments pré-spécifiés est considérée comme un résultat défavorable) 24 mois après le début du traitement.

Essai NExT

- 5 sites en Afrique du Sud.
- 93 des 111 participants randomisés (44/93 dans le groupe de comparaison ; 49/93 dans le groupe d'intervention) ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter modifiée ;
- 51 (55%) étaient co-infectés par le VIH (taux médian de CD4 de 158 cellules/mL).
- Les participants du groupe interventionnel étaient 2,2 fois plus susceptibles de connaître une issue favorable à 24 mois que les participants du groupe traitement standard [51 % (25/49) contre 22,7 % (10/44) ; RR 2,2 (1,2-4,1) ; $p=0,006$].
- Comparé aux schémas traditionnels contenant des médicaments injectables, un schéma thérapeutique entièrement oral de 6 mois contenant de la lévofloxacine, de la bédaquiline et du linézolide pour la TB-MR/RR a été associé à une amélioration significative des résultats du traitement à 24 mois définis par l'OMS (principalement en raison de la substitution de médicaments liée à la toxicité).
Cependant, la toxicité des médicaments a été fréquente dans les deux groupes

TB multirésistante : essai TB PRACTECAL

- Essai randomisé de phase III
- Biélorussie, Ouzbekistan, Afrique du Sud
- Standard OMS (9-20 mois) vs. BPaL, BPaLM, BPaLC **24 sem**
- Critère principal : évolution défavorable à 72 semaines (= décès, échec, arrêt TRT, perdu de vue, rechute)
- Environ ¼ VIH+, ¼ FQ-R et 60% cavitaires

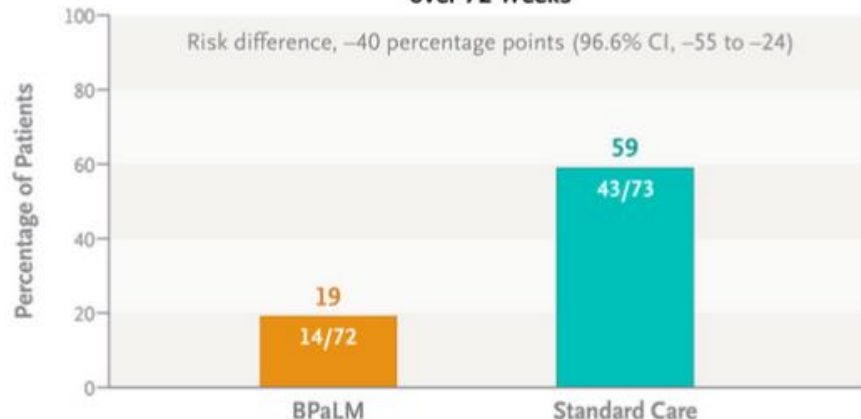


TB multirésistante : essai TB PRACTECAL

Unfavorable Outcome in Modified Intention-to-Treat Analysis



≥1 Serious Adverse Event or Adverse Event of Grade ≥3 over 72 Weeks



ITT modifiée, évolution favorable à W72 :

Standard 52% (34/66)

BPaLM 89% (55/62)

BPaL 77% (46/60)

BPaLC 81% (52/64)

TB multirésistante : BPaLM et BPaL en vraie vie

- Etats-Unis
- 14 août 2019 au 31 décembre 2022
- BPaLM : $n= 36$
- BPaL : $n= 116$

	BPaL (n=116)	BPaLM (n=36)
Age, years	38 (28–58)	41 (29–59)
Pulmonary tuberculosis*	103/111 (93%)	35 (97%)
Cavity on chest imaging	51/106(48%)	18/29 (62%)
Positive acid-fast bacilli smear sputum microscopy	67/111 (60%)	21 (58%)
Acid-fast bacilli cultures positive for <i>Mycobacterium tuberculosis</i> at any site	81/109 (74%)	30 (83%)
Initially received isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol†	53/113 (47%)	17/35 (49%)

TB multirésistante : BPaLM et BPaL en vraie vie

	BPaL (n=116)	BPaLM (n=36)
Age, years	38 (28–58)	41 (29–59)
Side-effects reported‡	41/98 (42%)	12/21 (57%)
Depression	9/98 (9%)	5/21 (24%)
Suicide ideation or attempt	5/98 (5%)	1/21 (5%)
Cardiac abnormalities	6/98 (6%)	0
Hearing loss	2/98 (2%)	2/21 (10%)
Tinnitus	1/98 (1%)	1/21 (5%)
Vestibular dysfunction	5/98 (5%)	2/21 (10%)
Completed treatment††	84 (72%)	29 (81%)
Lost to follow-up	2 (2%)	0
Continuing treatment‡‡	2 (2%)	5 (14%)
Missing treatment completion date	27 (23%)	0
Died from any cause during treatment	2 (2%)	2 (6%)
Died due to tuberculosis§§	1 (1%)	1 (3%)
Tuberculosis relapse after completing treatment	3¶¶ (3%)	0

ORIGINAL ARTICLE

Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis

F. Conradie, T.R. Bagdasaryan, S. Borisov, P. Howell, L. Mikiashvili, N. Ngubane, A. Samoilova, S. Skorniykova, E. Tudor, E. Variava, P. Yablonskiy, D. Everitt, G.H. Wills, E. Sun, M. Olugbosi, E. Egizi, M. Li, A. Holsta, J. Timm, A. Bateson, A.M. Crook, S.M. Fabiane, R. Hunt, T.D. McHugh, C.D. Tweed, S. Foraida, C.M. Mendel, and M. Spigelman, for the ZeNix Trial Team*

ZeNix: BPaL (Lzd 1200-600-2M-6M)

N ENGL J MED 387;9 NEJM.ORG SEPTEMBER 1, 2022

Table 3. Safety Analysis.*

Variable	Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimen				Total (N = 181)
	Linezolid, 1200 mg, 26 wk (N = 45)	Linezolid, 1200 mg, 9 wk (N = 46)	Linezolid, 600 mg, 26 wk (N = 45)	Linezolid, 600 mg, 9 wk (N = 45)	
	<i>number of participants (percent)</i>				
≥1 Grade 3 or higher adverse event	14 (31)	11 (24)	9 (20)	11 (24)	45 (25)
≥1 Serious adverse event	3 (7)	4 (9)	1 (2)	3 (7)	11 (6)
Death from any cause	0	1 (2)	0	0	1 (1)
Tuberculosis-related death	0	0	0	0	0
≥1 Episode of optic neuropathy†‡	4 (9)	0	0	0	4 (2)
≥1 Episode of peripheral neuropathy§	17 (38)	11 (24)	11 (24)	6 (13)	45 (25)
Severity of event in participants with ≥1 episode of peripheral neuropathy§¶					
Grade 1	10 (22)	7 (15)	10 (22)	6 (13)	33 (18)
Grade 2	7 (16)	4 (9)	1 (2)	0	12 (7)
≥1 Episode of myelosuppression	10 (22)	7 (15)	1 (2)	3 (7)	21 (12)

Etude	Randomisé	FQ-R	Régime	Durée (mois)	Issue TRT ITT modifiée
Practecal TB	O	28%	BPaLM	6	89% (55/62)
		34%	BPaL		77% (46/60)
		26%	BPaLC		81% (52/64)
MDR-END	O	0%	DLLevZ	9	75% (54/72)
NEXT	O	0%	BLZ	6-9	51% (25/49)
BEAT	N	96%	BDLC	6-9	91% (139/153)
Zenix	O	56%	BPaL 1200 26 sem	6	93% (41/44)
		54%	BPaL 1200 9 sem		89% (40/45)
		60%	BPaL 600 26 sem		91% (41/45)
		71%	BPaL 600 9 sem		84% (37/44)
Nix TB	N	71% XDR	BPaL	6-9	92% (98/107)

Recommendations OMS 2022

Table A. List of recommendations in the 2022 update, where (a) is a new recommendation based on review of the new evidence and (b) is a reprinted recommendation where no new evidence was available or searched for the review.

1. The 6-month bedaquiline, pretomanid, linezolid and moxifloxacin (BPaLM) regimen for MDR/RR-TB and pre-XDR-TB (a)

- 1.1 WHO suggests the use of the 6-month treatment regimen composed of bedaquiline, pretomanid, linezolid (600 mg) and moxifloxacin (BPaLM) rather than 9-month or longer (18-month) regimens in MDR/RR-TB patients.

(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

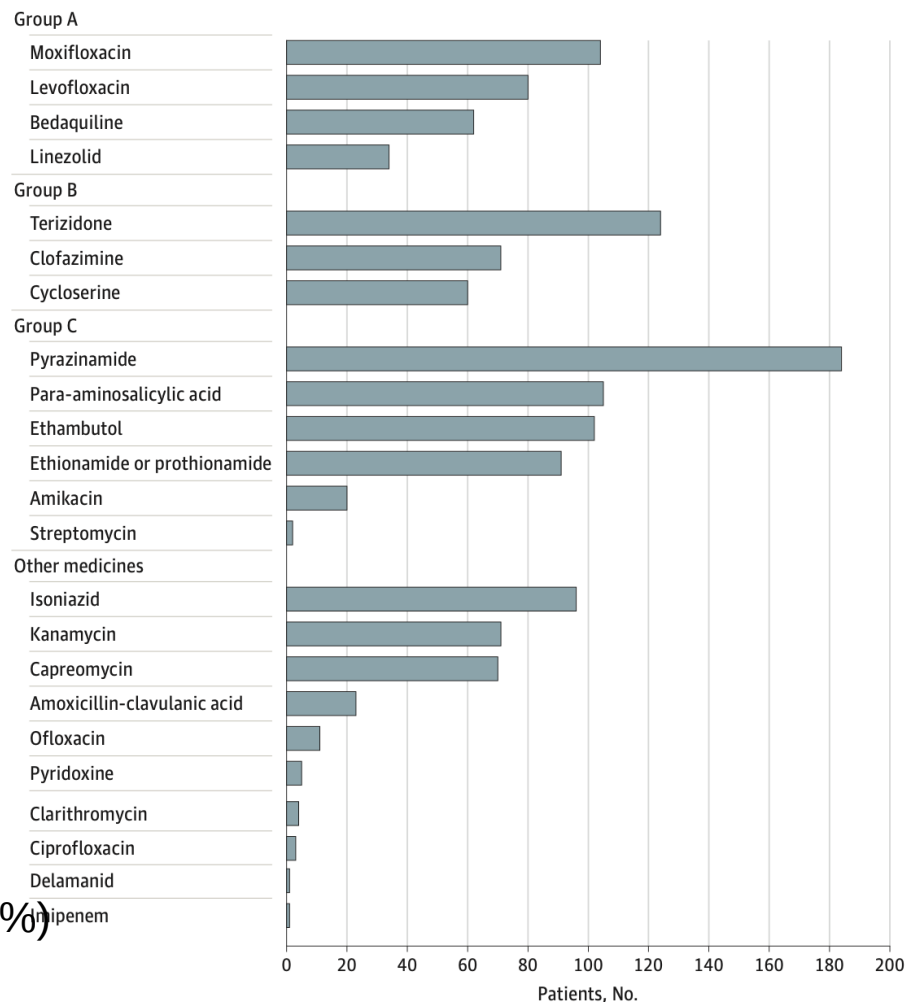
2. The 9-month all-oral regimen for MDR/RR-TB (a)

- 2.1 WHO suggests the use of the 9-month all-oral regimen rather than longer (18-month) regimens in patients with MDR/RR-TB and in whom resistance to fluoroquinolones has been excluded.

(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

TB-MDR et grossesse

- Revue de la littérature et méta-analyse
- 10 études analysées
- **275 femmes enceintes**
- **Succès thérapeutique : 72.5% (95% CI, 63.3%-81.0%)**
- Mortalité : 6.8% (95% CI, 2.6%-12.4%)
- Perdues de vue : 18.4% (95% CI, 13.1%- 24.2%)
- Echecs de traitement : 0.6% (95% CI, 0.0%-2.9%)
- **Issues favorables de grossesse : 73.2% (95% CI, 49.4%-92.1%).**
- Accouchements prématurés : 9.5% (95% CI, 0.0%-29.0%)
- Morts fœtales : 6.0% (95% CI, 1.3%-12.9%)
- Petit poids de naissance : 3.9% (95% CI, 0.0%-18.7%)



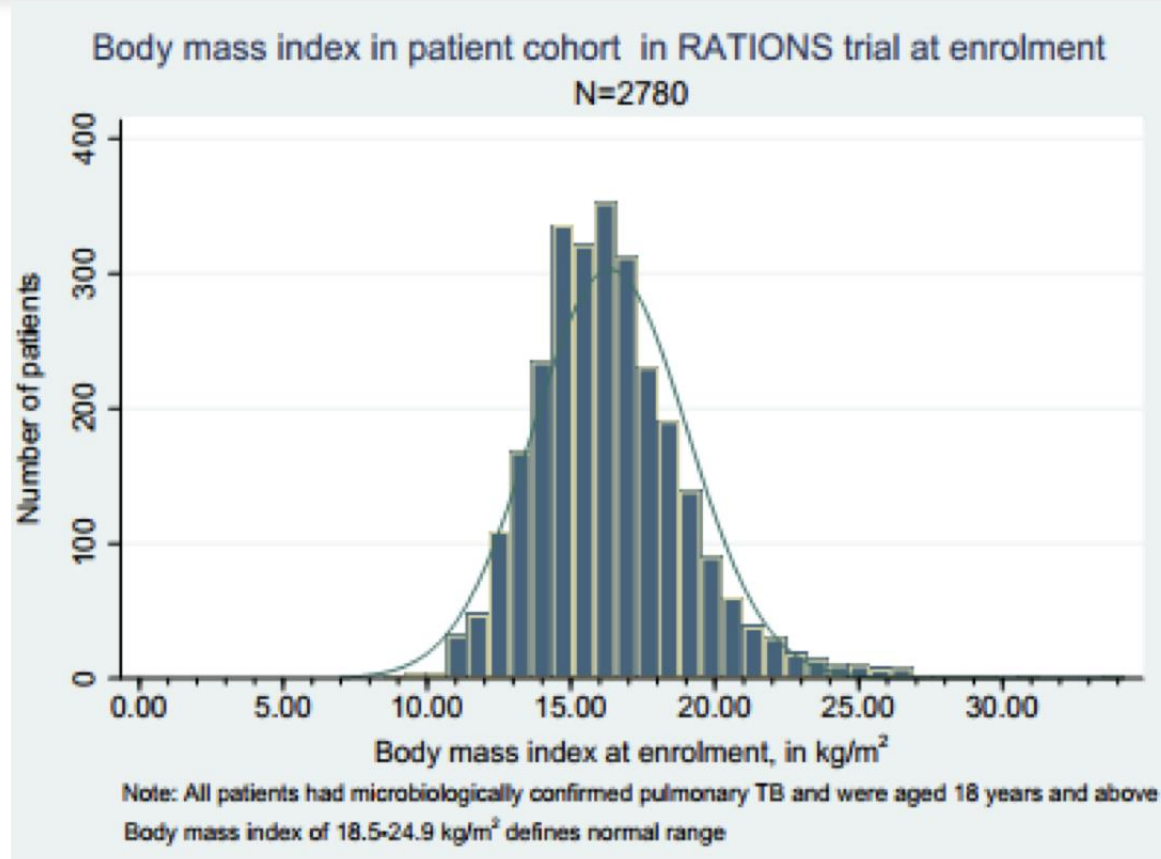
Nutrition : essai indien RATIONS

- RATIONS : Reducing Activation of Tuberculosis Through Improvement of Nutritional Status
- 2800 patients (et leur entourage)
- TB pulmonaire confirmée sur le plan microbiologique
- Apport mensuel de nourriture (*monthly food basket*)
 - 1200 kcal/j et
 - 52 g/j de protéines + pilules de micronutriments
 - 6 mois (TB sensibles)
 - 12 mois (TB-MDR)

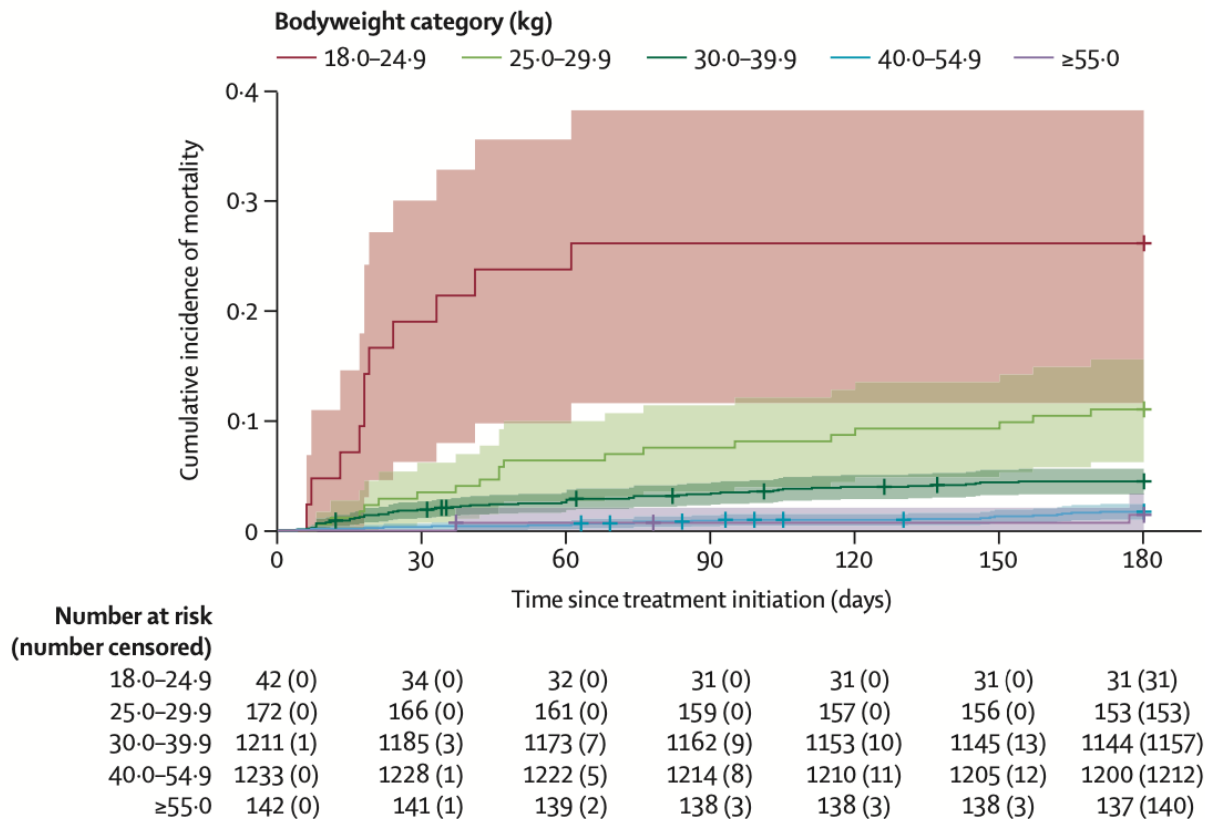
Nutrition : essai indien RATIONS

Micronutrient	
Vitamin A	5000 IU
Vitamin D3	400 IU
Vitamin E	15 mg
Vitamin B1	5 mg
Vitamin B2	5 mg
Nicotinamide (Vitamin B3)	45 mg
D-panthenol	5mg
Vitamin B6	2 mg
Vitamin C	75 mg
Folic Acid	1000 mcg
Vitamin B12	5 mcg
Dibasic Calcium phosphate	70mg
Copper sulphate	0.1 mg
Manganese sulphate monohydrate	0.01 mg
Zinc sulphate monohydrate	28.7 mg
Potassium iodide	0.025 mg
Magnesium oxide	0.15 mg

Nutrition : essai indien RATIONS



Nutrition : essai indien RATIONS



Nutrition : essai indien RATIONS

- Le poids corporel de base était un facteur de risque pour la mortalité due à la tuberculose, et la prise de poids au cours des deux premiers mois, avec un soutien nutritionnel, était associée à une réduction significative du risque de décès pendant le traitement.
- La fourniture d'un soutien nutritionnel sous forme de paniers alimentaires et de micronutriments était faisable et a été associée à une normalisation de l'état de performance dans la majorité des cas, ainsi qu'à des taux plus élevés de réussite du traitement, à des taux plus faibles de perte de suivi et à une meilleure prise de poids par rapport aux données de routine

assumption held. Missing data were addressed with multiple imputation via chained equations; results of a sensitivity analysis using complete case analysis were similar. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.

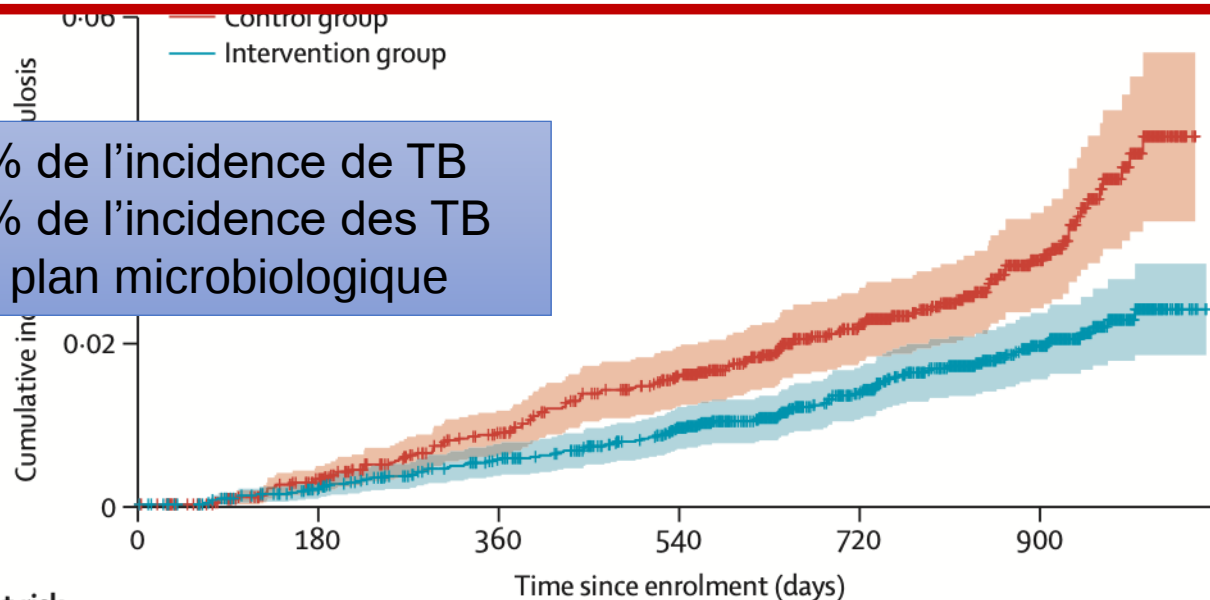
Table 5: Results of multivariable Cox proportional hazards model examining weight as a time-dependent covariate up to the end of month 2 for the risk of tuberculosis mortality over a treatment period of 6 months

Nutrition : essai indien RATIONS

- RATIONS : Reducing Activation of Tuberculosis Through Improvement of Nutritional Status
- **Entourage de patients atteints de TB pulmonaire confirmée sur le plan microbiologique : $n=10345$**
- Apport mensuel de nourriture pour l'entourage, équivalent à 750 kcal/j et 23 g/j de protéines + pilules de micronutriments pendant 6 mois (TB sensibles) ou 12 mois (TB-MDR)

Food: the tuberculosis vaccine we already have

- Réduction de 39% de l'incidence de TB
- Réduction de 48% de l'incidence des TB confirmées sur le plan microbiologique



**Number at risk
(number censored)**

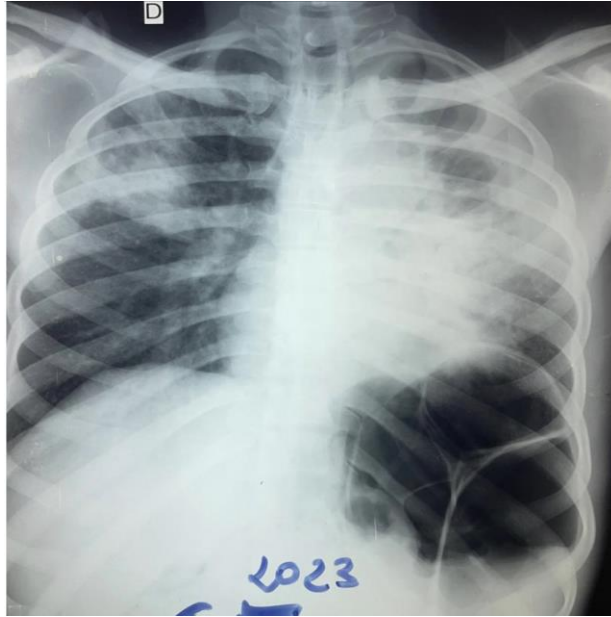
Control group	4631 (0)	4445 (174)	4309 (283)	4125 (437)	3152 (1387)	1426 (3100)
Intervention group	5542 (0)	5450 (88)	5345 (167)	5199 (296)	4076 (1400)	2405 (3058)

CONCLUSION

- **Durée de traitement pour les formes résistantes TB : de plus en plus courte → plutôt 6-9 mois que 2 ans,**
- **BPaLM**
- **BPaL si résistance aux FQ**
- **Quels rôles pour les schémas longs**
- **Traitements injectables à éviter**
- Intérêt récent pour des interventions basées sur le support nutritionnel des patients ET de leur entourage → à encourager +++ dans le contexte actuel

1^{er} cas documenté de résistance à la Bdq en Guinée

MERCI



Quel schéma thérapeutique?