

Institut Maurice Rapin

*mrapin*

# 4<sup>ème</sup> Journée d'Infectiologie de l'IMR

Vendredi 31 janvier 2025 – *Maison de la Réanimation, Paris*

## Hot topics en Infectiologie

**Prof. Pierre Tattevin**

**Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale**

**Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes**



# Liens d'intérêt: conseils scientifiques (2019-2024)

- Pfizer
- Advanz
- Gilead
- Basiléa
- Shionogi
- Simon Kuscher

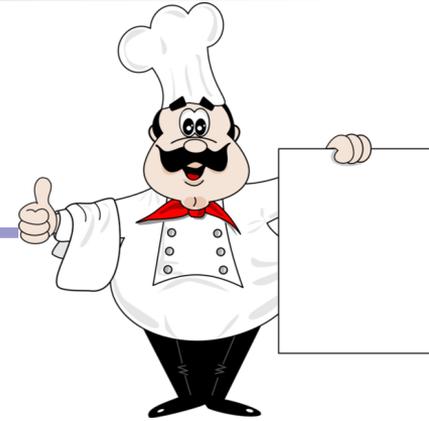


# Tri sélectif

1. Première publication en 2024 (ou présentation congrès)
2. D'intérêt pour réanimateurs
3. Complémentaire avec le programme du jour

# Au menu

---



- **Grippe aviaire H5N1**
- **Endocardites**
- **Encéphalites**
- **Tuberculose**
- **Divers**

# Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus Infections in Humans

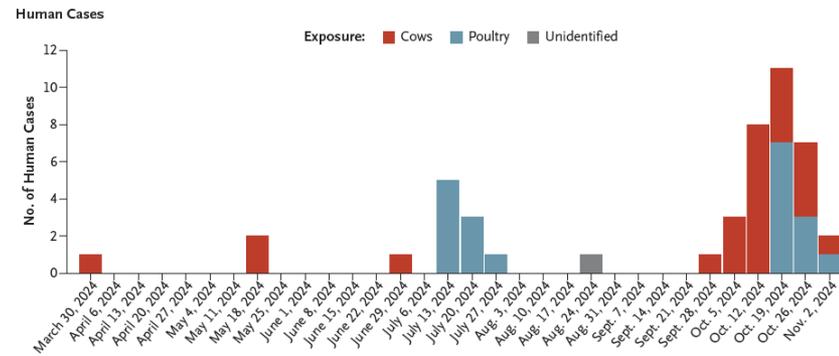
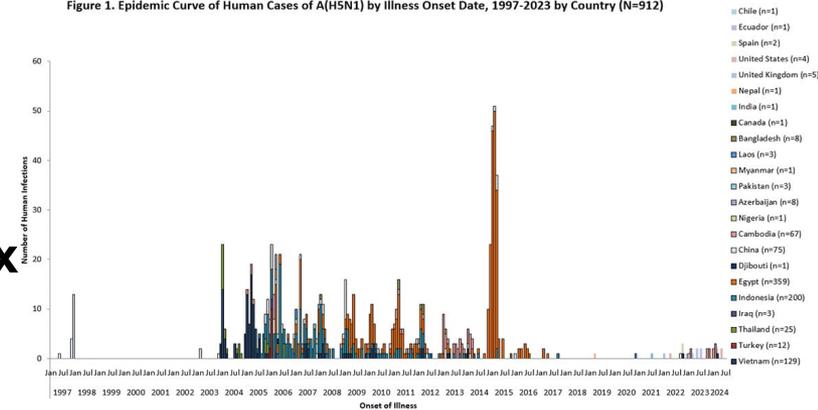
## Reste du Monde

- ❑ >900 cas humains depuis 1997
- ❑ 'Highly pathogenic' (>50% létalité)
- ❑ >90% des cas = contact étroit oiseaux
- ❑ Transmission inter-humaine très rare

## Epidémie US 2024

- ❑ n=46 (45 contacts étroits animaux)
- ❑ Pas de transmission inter-humaine
- ❑ 50% contact 'vaches laitières'
- ❑ Pas de forme grave (conjonctivite)

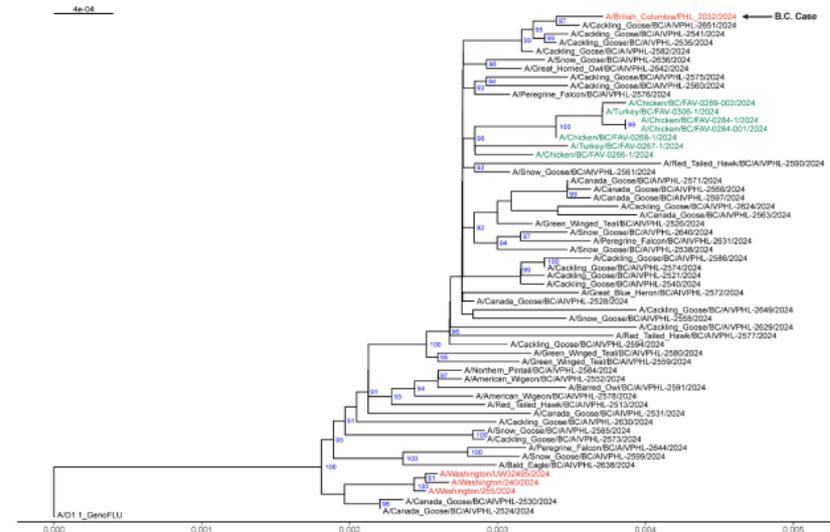
Figure 1. Epidemic Curve of Human Cases of A(H5N1) by Illness Onset Date, 1997-2023 by Country (N=912)



# Critical Illness in an Adolescent with Influenza A(H5N1) Virus Infection

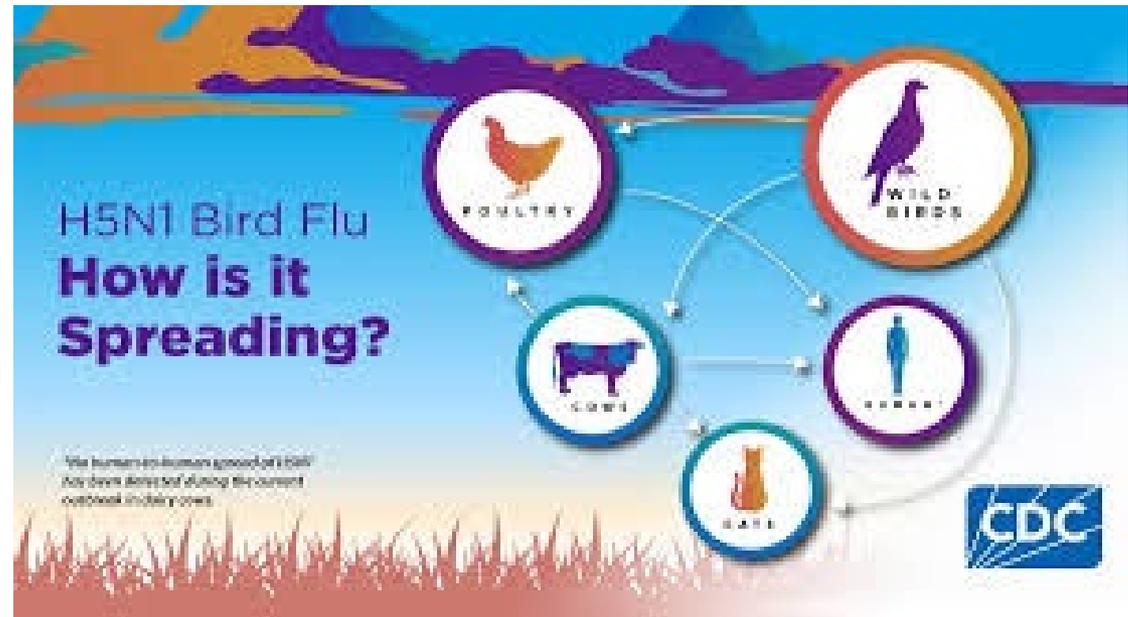


**Supplementary Figure 2.** Concatenated whole genome phylogeny of HPAI A(H5N1) clade 2.3.4.4b, genotype D1.1 viruses from human cases identified in British Columbia, Canada and Washington state, United states (red), contextualized by B.C wild bird (black) and poultry (green) detections collected between September 23<sup>rd</sup> and November 8<sup>th</sup>, 2024. Bootstrap values over 90% are displayed on the nodes. Scale bar is substitutions per site.



# The Emerging Threat of H5N1 to Human Health

Michael G. Ison, M.D., and Jeanne Marrazzo, M.D., M.P.H.



## Be prepared !

- Diagnostic fiable
- Vaccins efficaces
- Oseltamivir, amantadine, baloxavir actifs

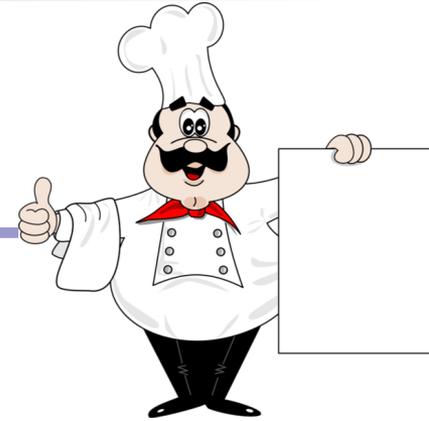
**7 janvier 2025**

**Note sur la capacité de détection des virus H5Nx  
par les dispositifs de PCR détectant la grippe disponibles en France**

En synthèse, en cas de d'infection par un virus influenza aviaire de sous type H5Nx similaire à ceux circulant en Amérique du Nord, un cas d'infection non identifié par la surveillance (détection dite fortuite) pourrait être détecté comme positif par les kits de PCR à visée de diagnostic des virus influenza humains lors d'une investigation faite par un LABM communautaire ou hospitalier. Si ce laboratoire est en capacité de faire le sous typage, cette détection aurait le profil : Influenza A positif, **sous-typage H1 et H3 négatif**. La consigne est alors d'envoyer le prélèvement au CNR pour investigations complémentaires.

# Au menu

---



- Grippe aviaire H5N1
- **Endocardites**
- Encéphalites
- Tuberculose
- Divers

# **2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis**

**Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)**

*Delgado V et al. Eur Heart J 2023*

## Guidelines

Antibiotic therapy and prophylaxis of infective endocarditis – A SPILF-AEPEI position statement on the ESC 2023 guidelines

---

*Strady C et al. Infect Dis Now 2025*

## **Blood Culture-Negative Endocarditis**

**A Scientific Statement of the American Heart Association**

*De Simone D et al. Circulation 2025 (in press)*

# 'hot topics'

1. Critères de Duke aux oubliettes ?
2. **Prélèvement 3 paires d'hémocultures en 1 fois**
3. **Amoxicilline-céfazoline en traitement empirique des EI aiguës sévères**
4. Daptomycine (en association)= 1<sup>ère</sup> ligne pour les SARM ou SERM
5. Relais per os pour les EI en forme à J10

**Table 10** Definitions of the 2023 European Society of Cardiology modified diagnostic criteria of infective endocarditis

**Major criteria**

**(i) Blood cultures positive for IE**

- (a) Typical microorganisms consistent with IE from two separate blood cultures:  
Oral streptococci, *Streptococcus gallolyticus* (formerly *S. bovis*), HACEK group, *S. aureus*, *E. faecalis*
- (b) Microorganisms consistent with IE from continuously positive blood cultures:
- $\geq 2$  positive blood cultures of blood samples drawn  $> 12$  h apart.
  - All of 3 or a majority of  $\geq 4$  separate cultures of blood (with first and last samples drawn  $\geq 1$  h apart).
- (c) Single positive blood culture for *C. burnetii* or phase I IgG antibody titre  $> 1:800$ .

**(ii) Imaging positive for IE:**

Valvular, perivalvular/periprosthetic and foreign material anatomic and metabolic lesions characteristic of IE detected by any of the following imaging techniques:

- Echocardiography (TTE and TOE).
- Cardiac CT.
- [18F]-FDG-PET/CT(A).
- WBC SPECT/CT.

*Delgado V et al. Eur Heart J 2023*

*Clinical Infectious Diseases*

**VIEWPOINTS**



OXFORD

# The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria

*Fowler VG et al. Clin Infect Dis 2023*

## Single-sampling strategy for blood cultures in the diagnosis of infective endocarditis: the prospective multicenter UniEndo study



Vs.



Single Sampling Strategy (SSS)



Multiple Sampling Strategy (MSS)





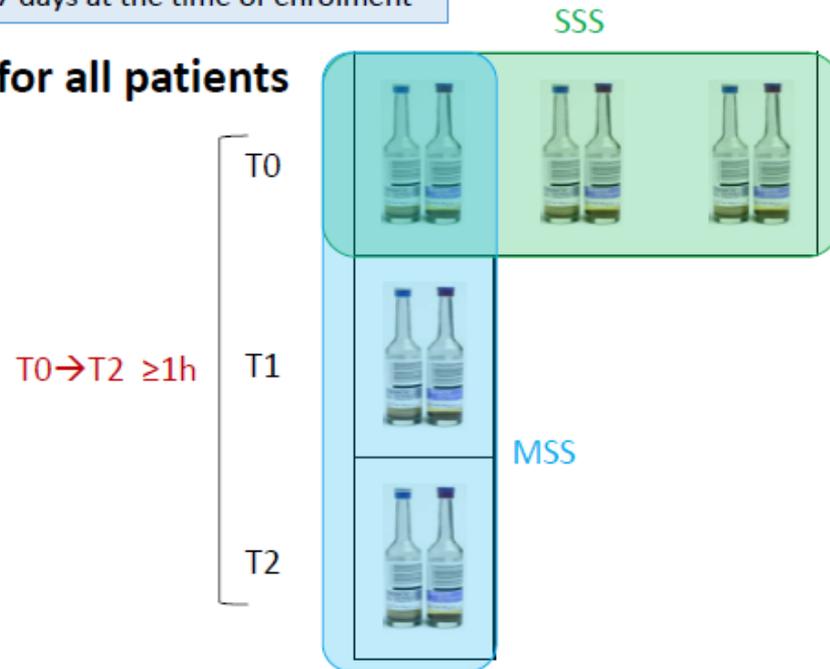
- **Prospective multicenter study** (8 tertiary-care hospitals)
- **Enrolling consecutive patients suspected of IE**

- At least one major or two minor non-microbiologic criteria (2015 ESC)
- Absence of microbiological result available at the time of enrolment
- Antibiotics for IE <24 hours or stopped >7 days at the time of enrolment

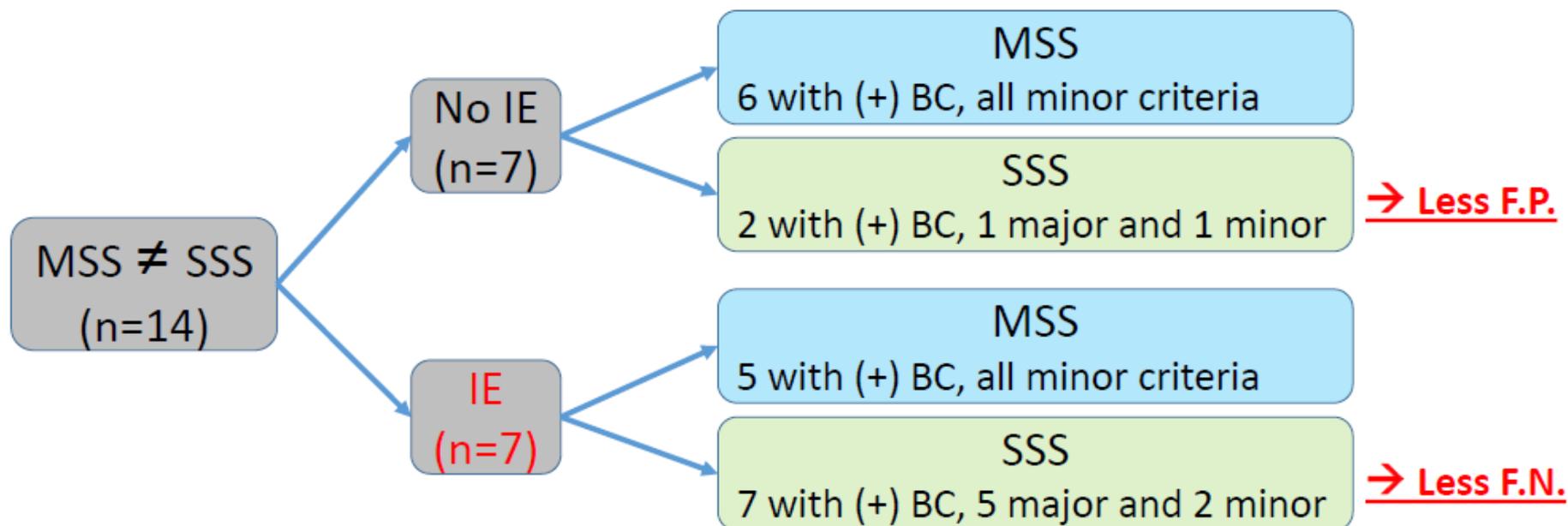
- **SSS** and **MSS** were performed for all patients

- 256 patients enrolled, median age 70
  - 49% Prosthetic valvular material
  - Fever 60%
  - Heart failure 30%
  - Embolic event 10%

- **IE= 101 (39%)**



Patients with a variation depending on SSS or MSS of the microbiological criterion according to 2015 ESC criteria (n=14)



⇒ **Prélèvement de 3 paires d'hémocultures en 1 fois**  
 + performant, permet de débiter les ATB + tôt  
 - cher, - douloureux pour les patients, - de boulot pour les infirmières...

# How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the Art

*Brigitte Lamy<sup>1\*†</sup>, Sylvie Dargère<sup>2†</sup>, Maiken C. Arendrup<sup>3</sup>, Jean-Jacques Parienti<sup>4</sup> and Pierre Tattevin<sup>5</sup>*

## □ **Sensibilité**

10 ml : 20 - 25 %

20 mL : 65 -70 %

40 mL : 80 - 90 %

60 mL : 96 - 98 %

# Effectiveness of a multimodal intervention to improve blood culture collection in an adult emergency department

Alexis Merien<sup>1</sup> · Astrid Bacle<sup>2</sup> · Pierre Tattevin<sup>3</sup> · Dorsaf Bellasfar<sup>1</sup> · Caroline Piau<sup>3</sup> · Vincent Cattoir<sup>3</sup> · Louis Soulat<sup>1</sup> · Yannick Malledant<sup>4</sup> · Ronan Garlantezec<sup>2</sup>

## Hémocultures bactériennes

IDE



### Le problème en 3 chiffres au CHU de Rennes :

80 000 flacons d'hémocultures (H) / an

30 à 80 % non conformes (idem ailleurs) :

- Volume insuffisant (25 à 40 %)
- Séquençage inadéquat : H solitaire ++ (50 %) ou répétitives prolongées

8,5 % positivité

## Indications

Uniquement sur prescription médicale

Seul situation caricaturale : fièvre d'apparition brutale et/ou frissons intenses.

## Modalités

- Plan de travail propre et dégagé, matière de prélèvement spécifique, 4 flacons (2 aérobies, 2 anaérobies) décapés et ventilés.
- Mains désinfectées (SHA), bouchons désinfectés (chlorhexidine 2 % alcoolique), antisepsie de peau large et rigoureuse (chlorhexidine 2 % alcoolique).
- Gants stériles.
- 35 à 40 mL soit 4 flacons remplis à 8-10 mL en une seule prise sur site unique dans l'ordre aérobie-anaérobie-aérobie-anaérobie.
- Bien identifier tous les flacons et remplir un bon de prescription (avec date et heure) par paire.
- Acheminer au laboratoire à température ambiante.
- Assurer une traçabilité.
- Ne pas répéter sauf indication médicale.

Protocole hémocultures aux Urgences 2021

## NE RATE PAS LE TRAIN !

**C'EST QUOI UN TRAIN D'HÉMOCULTURE ?**  
Deux paires d'hémocultures prélevées en un seul temps sur un seul site, selon le schéma suivant :

AEROBIE ANAEROBIE AEROBIE ANAEROBIE

**QUAND PRESCRIRE UN TRAIN D'HÉMOCULTURE ?**

- Fièvre > 38,5 °C ou hypothermie < 36 °C à l'admission ou d'apparition récente.
- Choc septique, sepsis, suspicion d'endocardite ou d'infection endo-vasculaire.
- Avant décision de mise sous antibiothérapie.
- Contrôle de négativation des Hémocultures sous traitement lors des bactériémies à staphylocoques et d'endocardites.

**QUAND NE PAS PRESCRIRE ?**

- Durant les 48 h après mise sous ATB.
- Hémocultures récentes < 48h.
- Fièvre des 48h postopératoire.
- Cellulite non compliquée.
- Pneumopathie communautaire ou liée aux soins (hors sepsis).
- Infection urinaire basse.
- Pyélonéphrite aiguë non compliquée

**Ne pas négliger pour autant le prélèvement au site primaire ! (ECBC, ECBU...)**

# Effectiveness of a multimodal intervention to improve blood culture collection in an adult emergency department

Alexis Merien<sup>1</sup> · Astrid Bacle<sup>2</sup> · Pierre Tattevin<sup>3</sup> · Dorsaf Bellasfar<sup>1</sup> · Caroline Piau<sup>3</sup> · Vincent Cattoir<sup>3</sup> · Louis Soulat<sup>1</sup> · Yannick Malledant<sup>4</sup> · Ronan Garlantezec<sup>2</sup>

## Supplementary Material VI Patient characteristics and appropriateness of blood cultures before (first months of 2021 as a reference) and after the intervention

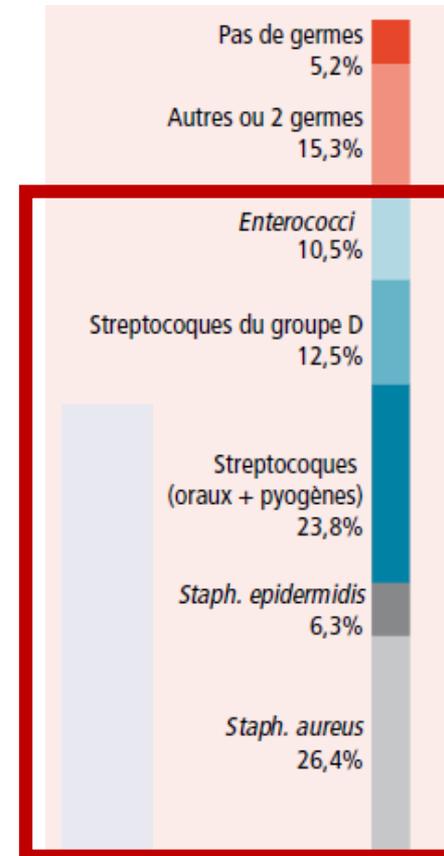
	Pre-intervention period	Post-intervention period	<i>P</i> value
Number of patients	8 584	25 977	
Number of patients with at least one pair of blood cultures sampled	624 (7.27%)	1 080 (4.2%)	<0.0001
Appropriateness of blood cultures sampling per hospital stay			
No	491 (78.7%)	336 (31.1%)	
Yes	133 (21.3%)	744 (68.9%)	<0.0001
Solitary blood culture *			
No	229 (36.7%)	978 (90.6%)	
Yes	395 (63.3%)	102 (9.4%)	<0.0001
<b>Appropriate volume for each bottle</b>			
<b>No</b>	231 (37.0%)	185 (17.1%)	
<b>Yes</b>	393 (63.0%)	895 (82.9%)	<0.0001

# Traitements empiriques des EI

## ■ Contexte

### □ Cibles:

1. staphylocoques (35%)
2. streptocoques (35%)
3. entérocoques (10%)
4. divers (15%)
5. EI non documentées (5%)



Selton-Suty C et al. Clin Infect Dis 2012

# Traitements empiriques: recos Europe 2015

**Table 20** Proposed antibiotic regimens for initial empirical treatment of infective endocarditis in **acute severely ill** patients (before pathogen identification)<sup>a</sup>

Antibiotic	Dosage and route	Class <sup>b</sup>	Level <sup>c</sup>	Comments
<b>Community-acquired native valves or late prosthetic valves (<math>\geq 12</math> months post surgery) endocarditis</b>				
Ampicillin with (Flu)cloxacillin or oxacillin with Gentamicin <sup>d</sup>	12 g/day i.v. in 4–6 doses  12 g/day i.v. in 4–6 doses  3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	<b>IIa</b>	<b>C</b>	Patients with BCNIE should be treated in consultation with an ID specialist.
Vancomycin <sup>d</sup> with Gentamicin <sup>d</sup>	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses  3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	<b>IIb</b>	<b>C</b>	For penicillin-allergic patients
<b>Early PVE (&lt;12 months post surgery) or nosocomial and non-nosocomial healthcare associated endocarditis</b>				
Vancomycin <sup>d</sup> with Gentamicin <sup>d</sup> with Rifampin	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses  3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose  900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	<b>IIb</b>	<b>C</b>	Rifampin is only recommended for PVE and it should be started 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. In healthcare associated native valve endocarditis, some experts recommend in settings with a prevalence of MRSA infections >5% the combination of cloxacillin plus vancomycin until they have the final <i>S. aureus</i> identification

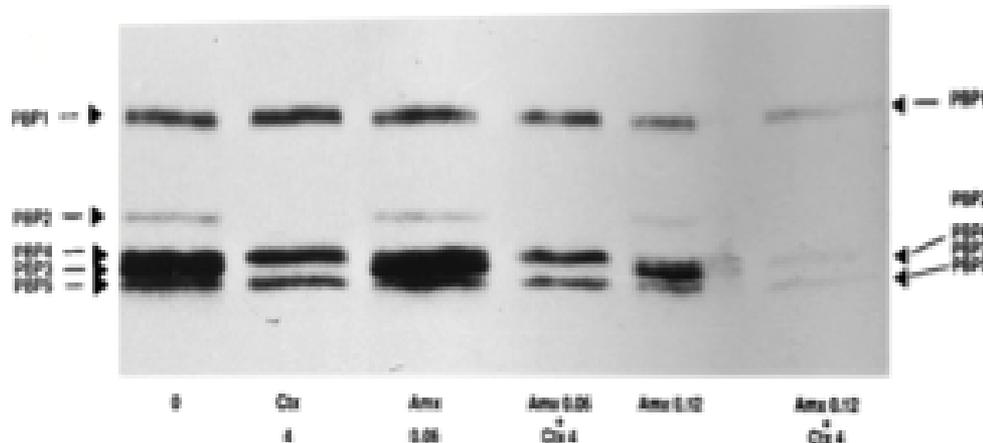
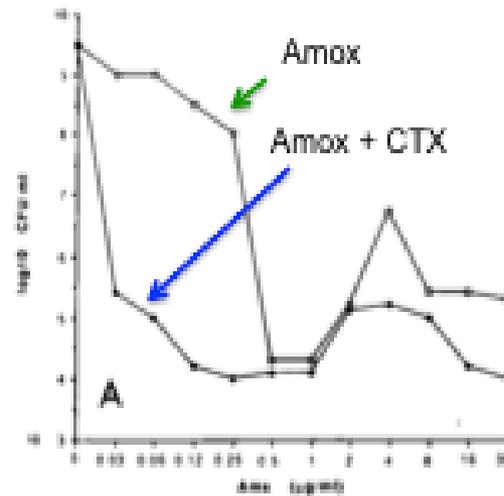
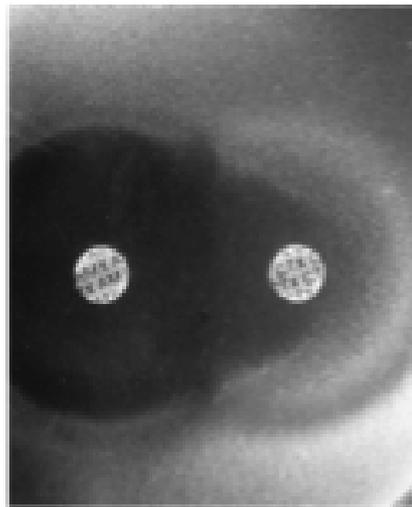
# AEPEI 2025: traitement empirique

## Si évolution rapide, traitement rapide

- SAMS = ennemi public n° 1 => céfazoline ou péni M
- Ennemis 2 et 3: streptocoques & entérocoques
- **Combinaison amoxicilline + céfazoline**

# Synergistic effect of Amoxicillin and cefotaxime against *Enterococcus faecalis*

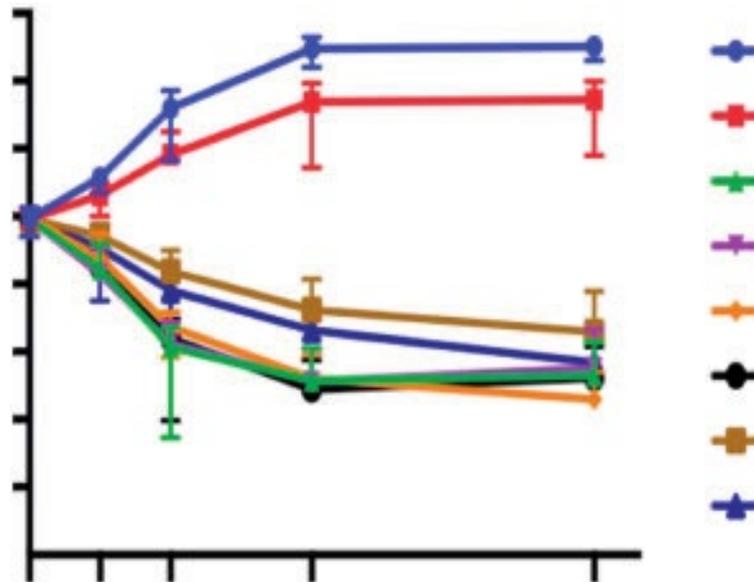
Mainardi et al. Antimicrob. Agents Chemother 1995



Saturation de PLP différentes par l'amoxicilline et le céfotaxime

# ***In vitro* bactericidal activity of amoxicillin combined with different cephalosporins against endocarditis-associated *Enterococcus faecalis* clinical isolates**

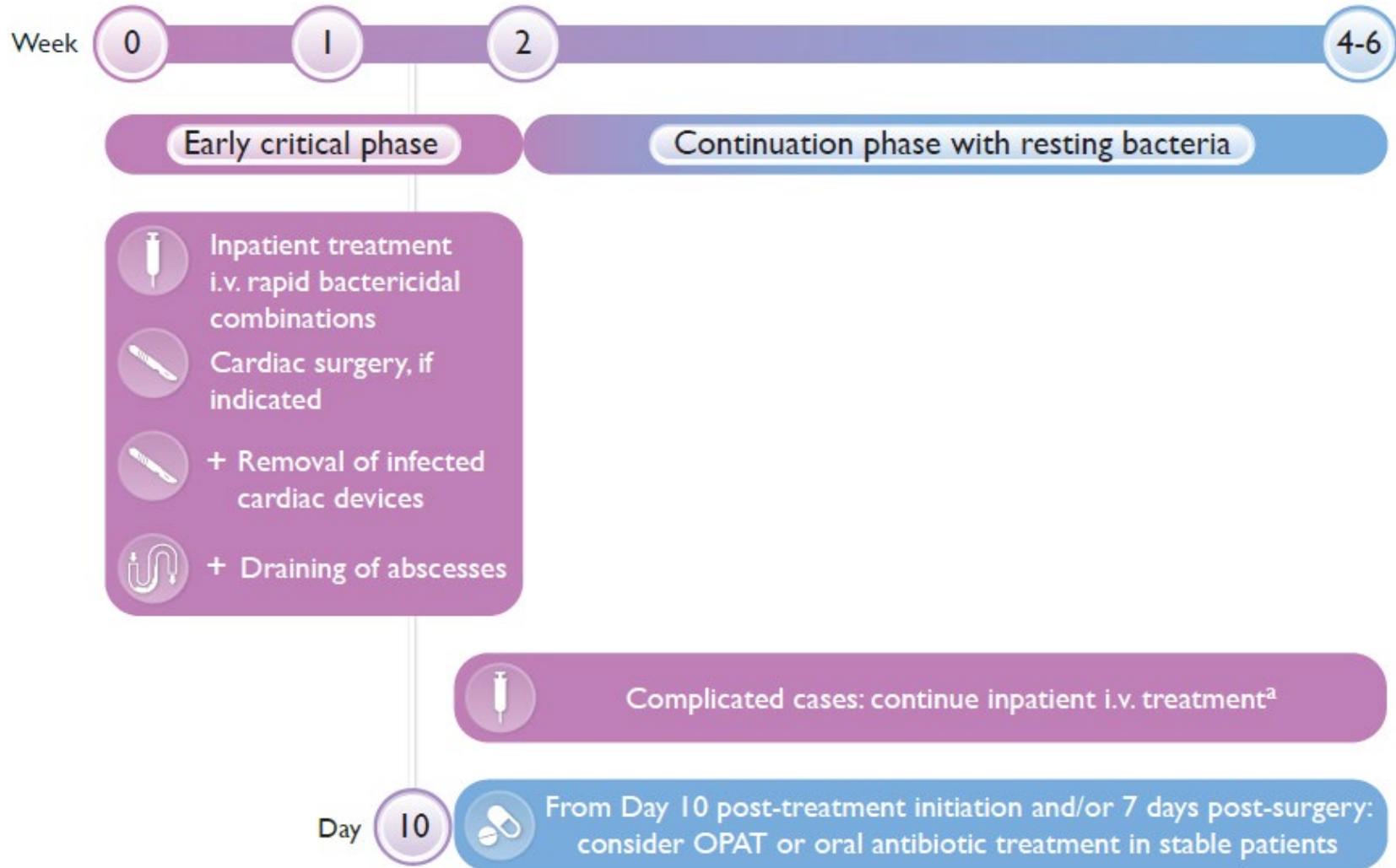
Nathan Peiffer-Smadja<sup>1,2†</sup>, Elena Guillotel<sup>3†</sup>, David Luque-Paz<sup>3</sup>, Naouale Maataoui<sup>2,4</sup>, F.-Xavier Lescure<sup>1,2</sup> and Vincent Cattoir <sup>3,5,6\*</sup>



# Dapto plutôt que vanco en 1<sup>ère</sup> ligne pour les EI à SARM ou SCNMR

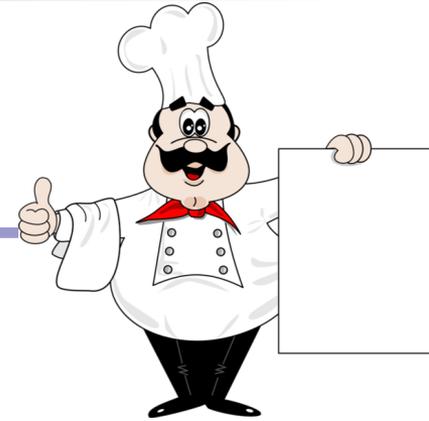
- 1. Efficacités équivalentes si bien utilisées**
- 2. Daptomycine + simple et mieux tolérée**
  - ✓ Dosages 'optionnels'
  - ✓ Pas besoin de dose de charge
  - ✓ Surveillance bio 1/semaine (CPK, éosino)
- 3. Sans négliger les contraintes de la daptomycine**
  - ✓ **Fortes doses (10 mg/kg x 1/j)**
  - ✓ **Association tant que patient bactériémique**  
(+ betalactamine ou fosfomycine)

# Phases of antibiotic treatment of infective endocarditis



# Au menu

---



- Grippe aviaire H5N1
- Endocardites
- **Encéphalites**
- Tuberculose
- Divers

# A Prospective Cohort Study to Identify Clinical, Biological and Imaging Features That Predict the Etiology of Acute Encephalitis

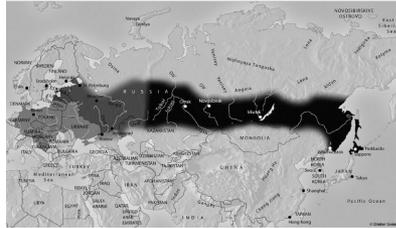


Marion Le Maréchal,<sup>1,2</sup> Alexandra Mailles,<sup>2,3</sup> Arnaud Seigneurin,<sup>4,5</sup> Pierre Tattevin,<sup>2,6,7</sup> Jean-Paul Stahl,<sup>1,2</sup> and Olivier Épaulard<sup>1,2,7</sup>; on behalf of the Scientific Committee and Investigators Group

- **Cohorte Française, Encéphalites ‘infectieuses’, 2016-19 (n=494)**
  - France Métropolitaine, adultes
  - **Moindre proportion de cas sans étiologie (48% en 2007 => 34% en 2016-19)**
  - **Emergence des encéphalites à tiques (#3)**
  - Traitement empirique reste aciclovir + amoxicilline

Pathogen	N = 349	Proportion of the Whole Cohort (%)	Proportion Among Encephalitis With Documented Etiology (%) N = 232
Herpes simplex virus	88 <sup>a</sup>	25.2	37.9
Varicella-zoster virus	39	11.2	16.8
Tick-borne encephalitis virus	22	6.3	9.5
<i>Listeria monocytogenes</i>	19	5.4	8.2

# Tick-Borne Encephalitis in Auvergne-Rhône-Alpes Region, France, 2017–2018

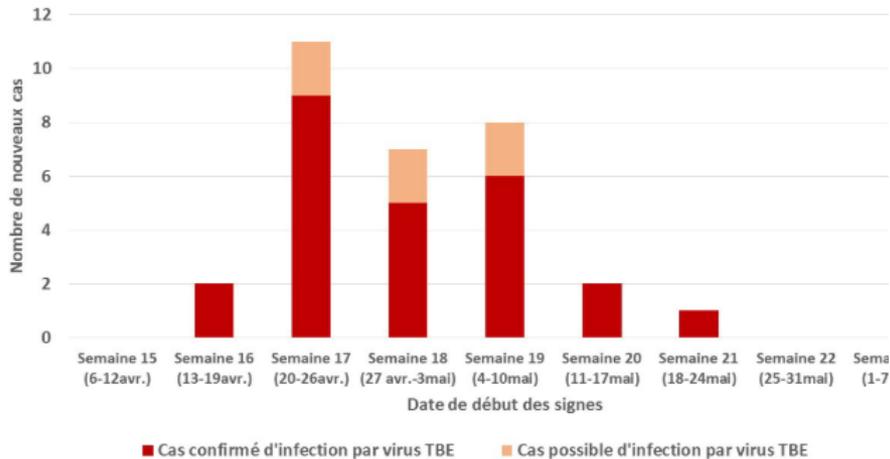


## ■ Encéphalites à tiques (TBE)

- Même saisonnalité que Lyme, même vecteur (*Ixodes*)
- Mais transmission très rapide (minutes)
- **Biphasique** (prodromes = sd grippal 7 j => accalmie => signes neuros)
- **Diagnostic = sérologie sang + LCS**
- **Si neuro: méningite 50%, encéphalite 40% encéphaloradiculomyélite 10%**
- **Si encéphalite, séquelles 25-50%**
- Vaccin efficace

# Encéphalites à tiques: maladie émergente en France

Courbe épidémique des cas d'encéphalite à tiques liés à la consommation de fromage de chèvre au lait cru, Ain, Avril-Mai 2020. Actualisation au 19/06/2020.



Lieu probable de contamination des cas autochtones d'infection par le virus TBE déclarés en France de mai 2021 à mai 2023 (n= 61)



# Encéphalites HSV & VZV: pas la même chose !

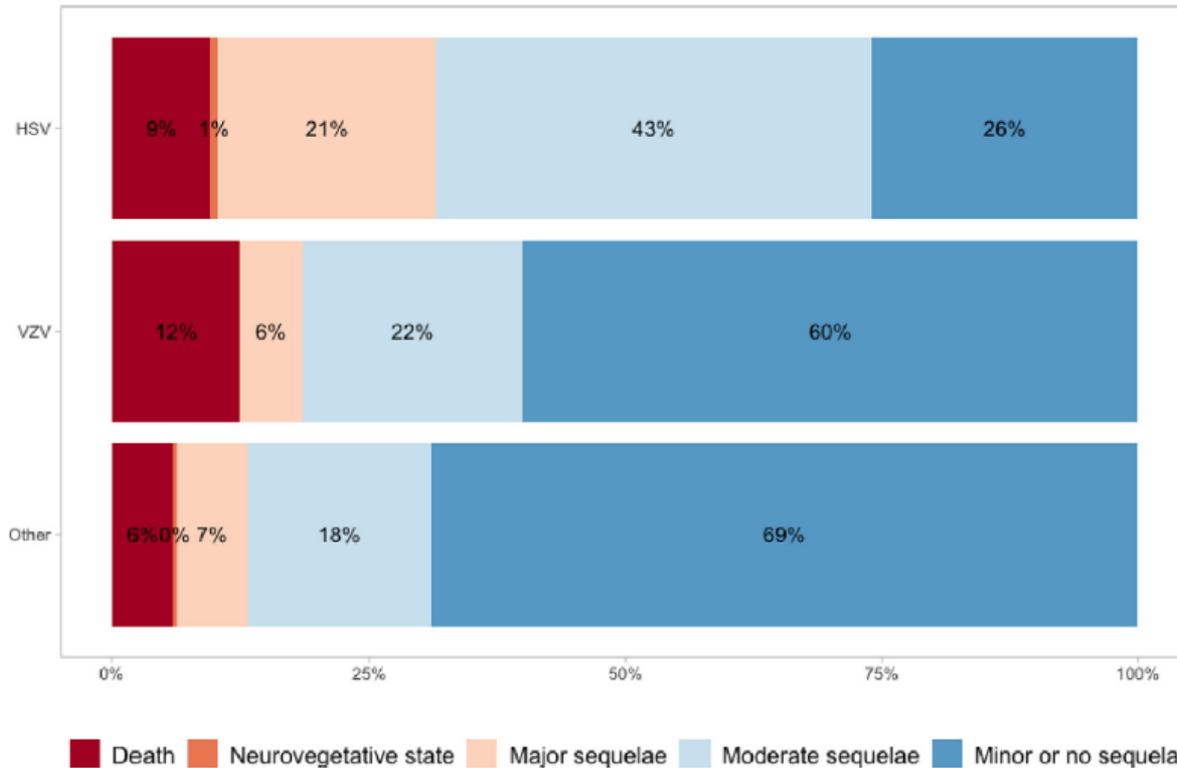
Characteristics, management and outcome of Herpes Simplex and Varicella-Zoster virus encephalitis: a multicentre prospective cohort study

Léa Poussier<sup>1,2</sup>, Alexandra Mailles<sup>3</sup>, Pierre Tattevin<sup>1,2</sup>, Jean-Paul Stahl<sup>4</sup>, Pierre Fillâtre<sup>2,5,\*</sup>, the scientific committee and investigators group\*

## **Encéphalites HSV (n=132) vs VZV (n=65) vs autres infections (n=297)**

- ✓ encéphalites VZV + âgées (75 vs 65 ans) et + IDP (23% vs 10%)
- ✓ mais moins graves que HSV à l'admission, avec un meilleur pronostic
- ✓ impact aciclovir précoce moins net pour VZV

# Encéphalites HSV & VZV: pas la même chose !



Distribution of Glasgow Outcome Scale at discharge according to infectious encephalitis etiology, ENCEIF cohort, France 2016–2019.

# A Prospective Cohort Study to Identify Clinical, Biological, and Imaging Features That Predict the Etiology of Acute Encephalitis

Marion Le Maréchal,<sup>1,2</sup> Alexandra Mailles,<sup>2,3</sup> Arnaud Seigneurin,<sup>4,5</sup> Pierre Tattevin,<sup>2,6,©</sup> Jean-Paul Stahl,<sup>1,2</sup> and Olivier Épaulard<sup>1,2,7</sup>; on behalf of the Scientific Committee and Investigators Group

**Table 2. Etiologic Pathogens in the National Cohort of Infectious Encephalitis in France Cohort: 31 July 2018**

Pathogen	N = 349	Proportion of the Whole Cohort (%)
Herpes simplex virus	88 <sup>a</sup>	25.2
Varicella-zoster virus	39	11.2
Tick-borne encephalitis virus	22	6.3
<i>Listeria monocytogenes</i>	19	5.4
Influenza virus	11	3.2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	8	2.3
Epstein-Barr virus	6	1.7
Measles virus	4	1.1
<i>Borrelia</i> spp., JC virus, West Nile virus	3	0.9
<i>Cryptococcus</i> spp., enterovirus, human herpes virus-6, Japanese encephalitis virus, <i>Leptospira</i> spp., <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2	0.6
<i>Bartonella</i> spp., <i>Capnocytophaga canimorsus</i> , chikungunya virus, cytomegalovirus, <i>Coxiella burnetii</i> , human immunodeficiency virus, human coxsackie virus, <i>Legionella</i> spp., <i>Rickettsia</i> spp., Toscana virus, <i>Treponema pallidum</i> , <i>Tropheryma whipplei</i> , Zika virus	1	0.3
Unknown	117	33.5

## Traitement empirique par doxycycline ?

### Selon contexte (contage, caractéristiques)

- Double dose (200 mg x 2/j)
- Anticiper sur paramètres d'évaluation de la réponse
- Exemple: J7, sur l'amélioration clinique +/- CRP ?
- Se donner les moyens du diagnostic, même rétrospectif (sérologies #2, etc.)

Kathryn A. Kvam<sup>a</sup>  
Jean-Paul Stahl<sup>b</sup>  
Felicia C. Chow<sup>c,d</sup>  
Ariane Soldatos<sup>e</sup>  
Pierre Tattevin<sup>f</sup>  
James Sejvar<sup>g</sup>  
Alexandra Mailles<sup>h</sup>

## Outcome and Sequelae of Infectious Encephalitis

**Un patient qui se promène dans le couloir avec le sourire n'est pas forcément guéri !**

1. **Dépistage actif des séquelles** (40% des encéphalites), évolutives
2. Organisation de leur traitement (**consultation neuropsychologue**)
3. **Préparation de l'entourage** (changement de personnalité, handicap...)

# Functional outcome after infectious encephalitis: a longitudinal multicentre prospective cohort study

Pierre Fillâtre <sup>1, 2, \*</sup>, Alexandra Mailles <sup>3</sup>, Jean Paul Stahl <sup>4</sup>, Ronan Garlantezec <sup>2, 5</sup>, Marion Le Maréchal <sup>4</sup>, Pierre Tattevin <sup>2, 6</sup>, on behalf of the scientific committee and investigators group

## 3 messages

1. **Processus évolutif, même après 6 mois**
2. **Pas vraiment prévisible**
3. **Tous peuvent bénéficier d'un suivi !**

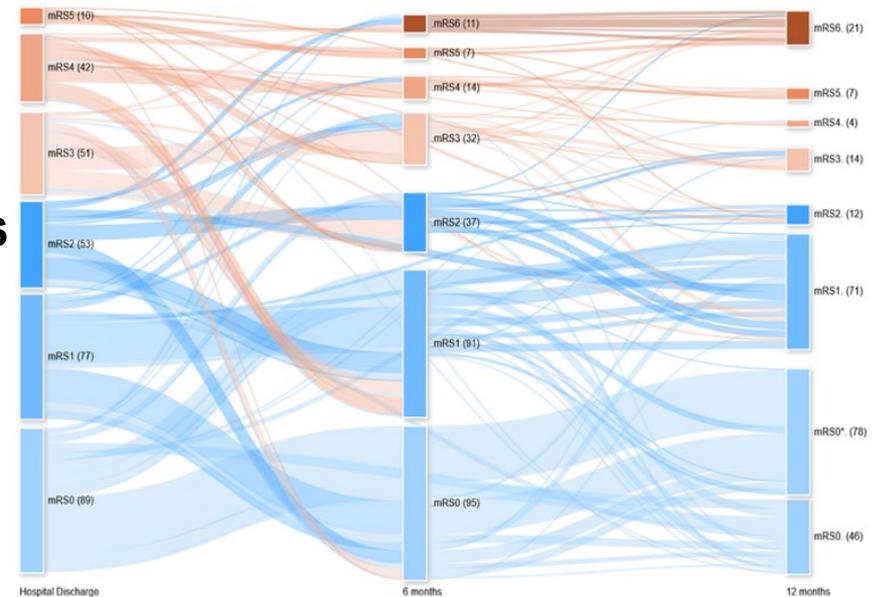
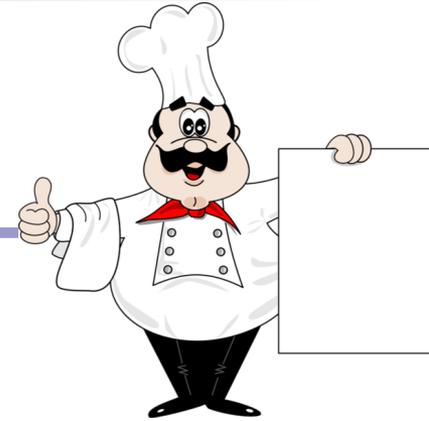


Fig. 1. Sankey diagram, with 862 mRS assessments at hospital discharge, at 6 and 12 months, among 322 patients. mRS, modified Rankin Scale. \*As planned, functional outcome was attributed at mRS0 for the 12-month evaluation if patients were considered with full recovery at 6 months and therefore were not followed-up at 1 year.

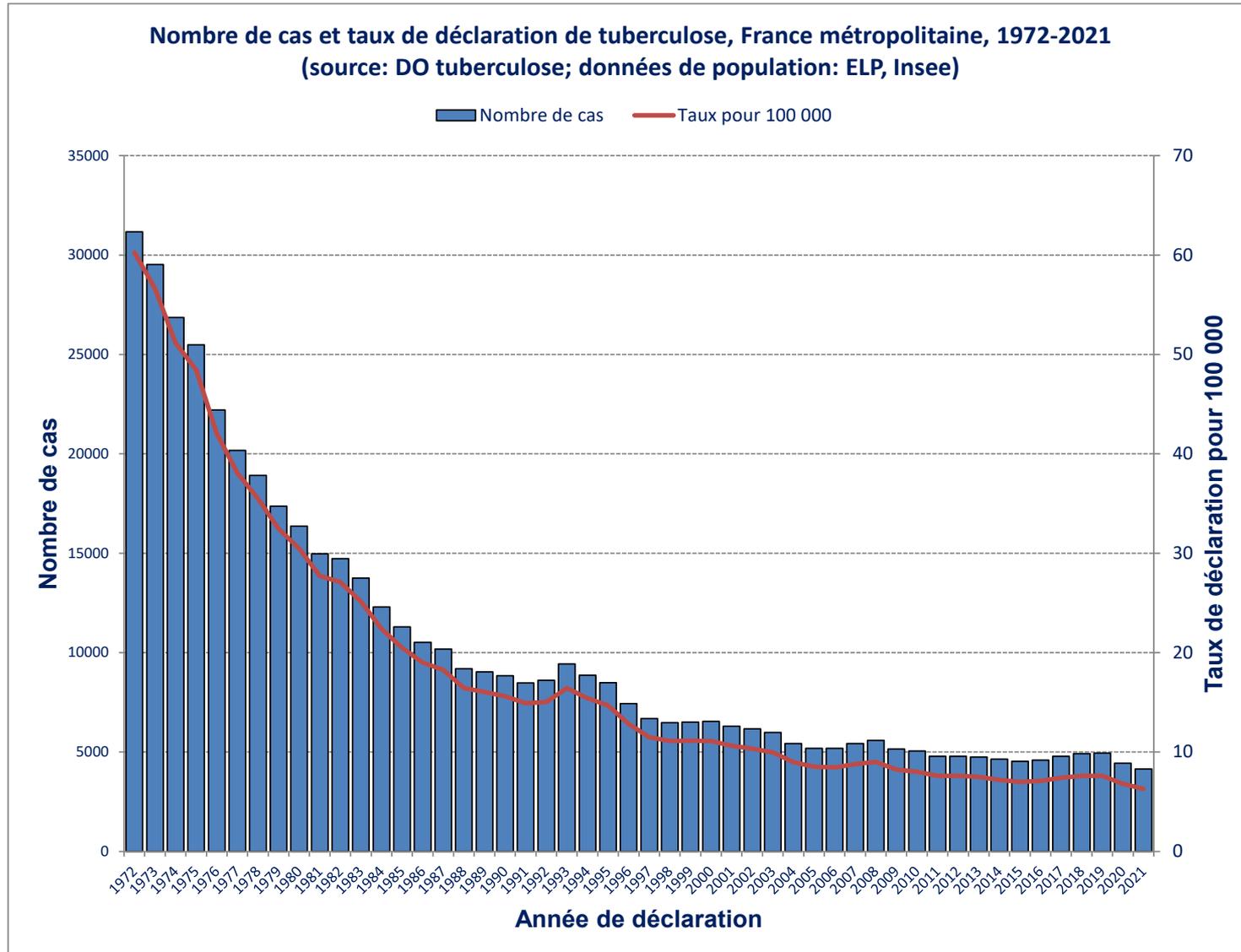
# Au menu

---

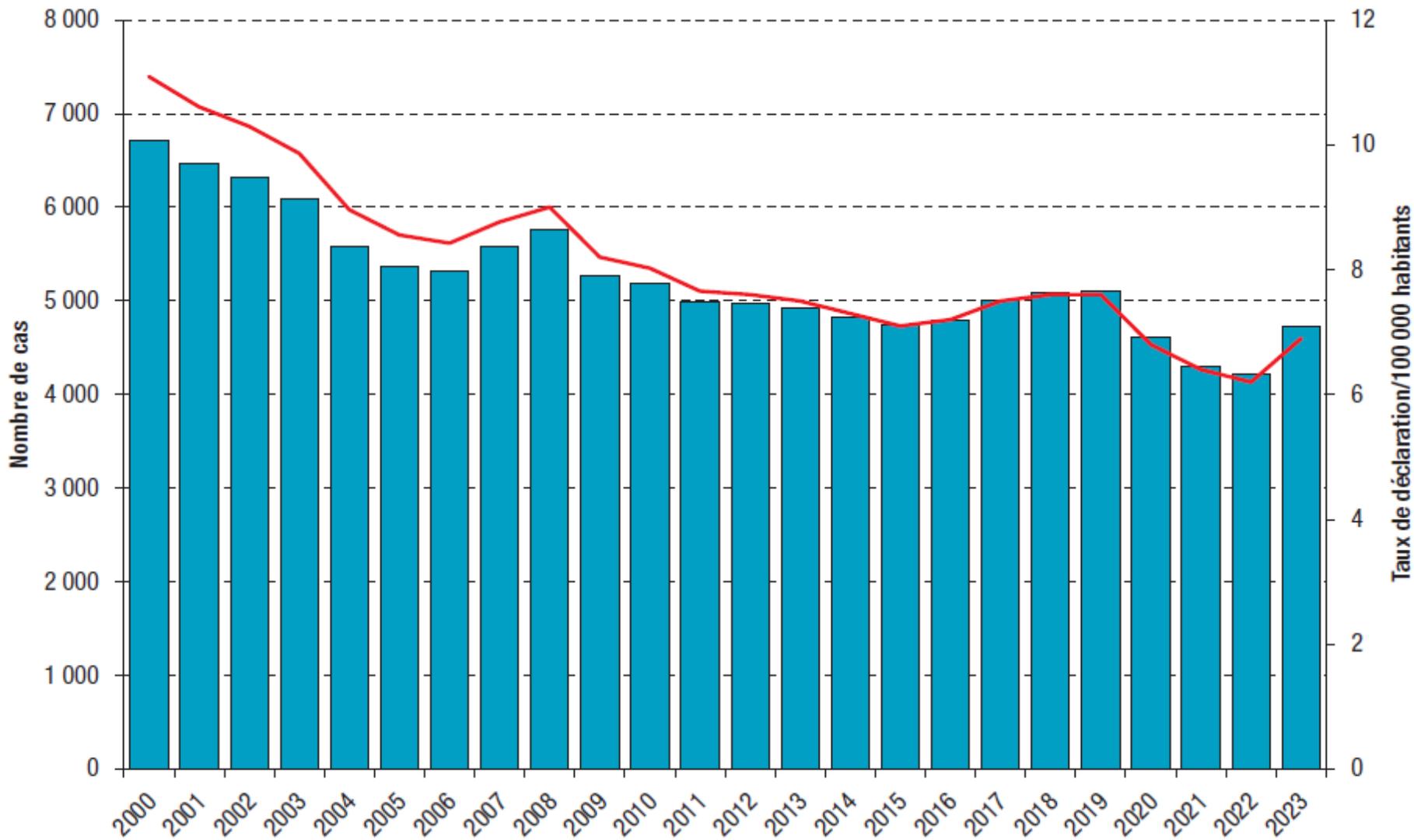


- Grippe aviaire H5N1
- Endocardites
- Encéphalites
- **Tuberculose**
- Divers

# CAS DÉCLARÉS DE TUBERCULOSE MALADIE, FRANCE METROPOLITAINE, 1972-2021



# CAS DÉCLARÉS DE TUBERCULOSE MALADIE (NOMBRE DE CAS ET TAUX), FRANCE, 2000-2023



# Contexte: recos TB en France

---

- **dernières recos Françaises = 2003**
  - *'on n'est pas sérieux quand on a 20 ans !'*
  - *glissements progressifs => discordances pneumos/infectieux*
- **mise à jour co-portée par SPLF & SPILF**
- **coup d'envoi = octobre 2023 / livraison en 2025**
- **changements attendus**
  - **diagnostics modernes**
  - **traitements plus courts**
  - **isolement ?**

29<sup>e</sup> CPLF

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE  
DE LANGUE FRANÇAISE



# Recommandations « TUBERCULOSE » Co-portées par la SPLF et la SPIILF



ADER Florence, **ANDREJAK Claire**, BENNIS Youssef, BLANC François Xavier, BOURGARIT Anne, BOUSSOUAR Samia, CORVOL Harriet, DE CASTRO Nathalie, DELACOURT Christophe, EL HAJJAM Mostafa FILATTRE Pierre, FRAISSE Philippe, GOSSET Marine, GUGLIELMETTI Lorenzo, JACHYM Mathilde, KEÏTA-PERSE Olivia, KERJOUAN Mallorie, KERNEIS Solen, LE PIMPEC BARTHES Françoise, MAITRE Thomas MAZENQ Julie, MANAOUIL Cécile, MECHAI Frédéric, PREVOST Blandine, **TATTEVIN Pierre**, TETART Macha VEZIRIS Nicolas WICKY Marie.

# Diagnostic

---

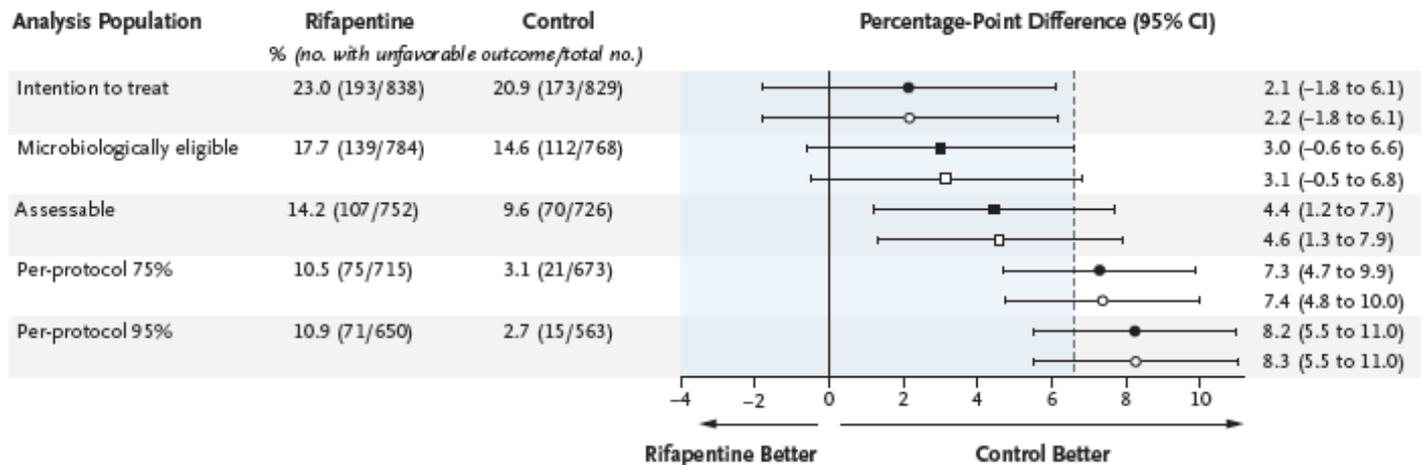
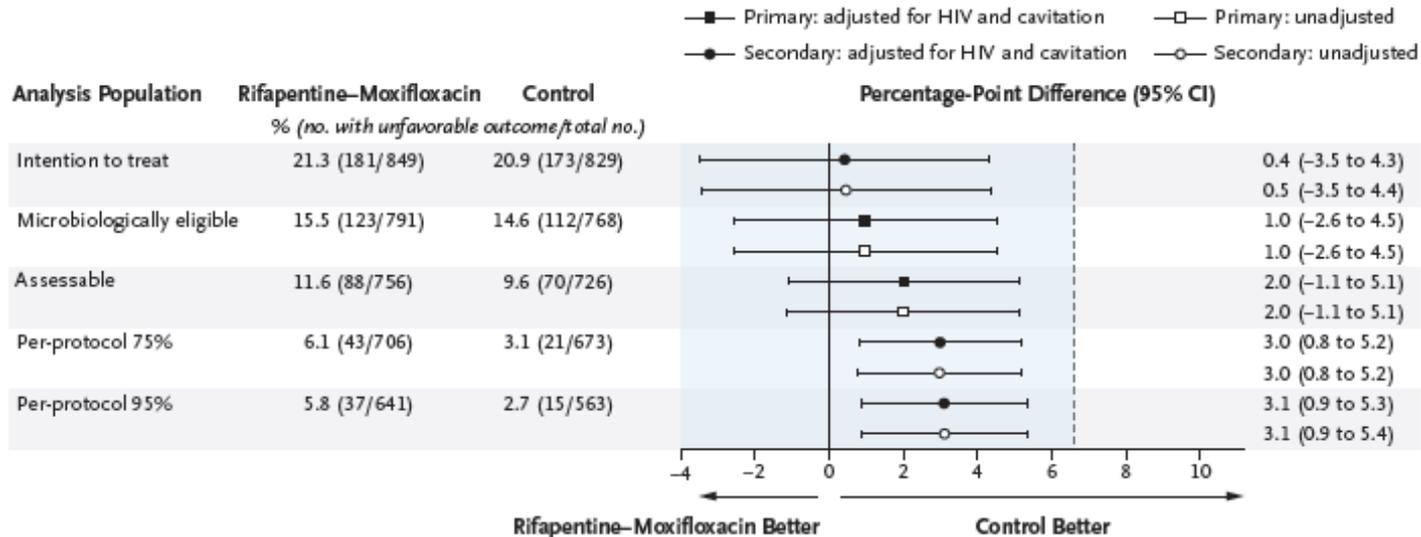
- **Confirmation de l'absence d'indication des IGRA pour le diagnostic de TB maladie chez l'adulte**
- **Deux prélèvements 'respiratoires' suffisent**
- **Pas de valeur ajoutée si jours différents**
- **PCR sur un des prélèvements si suspicion forte**
- **Tubages gastriques: intérêt 'douteux'**
- **Privilégier LBA si bilan initial non conclusif**

# Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

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

- **Etude randomisée internationale**
- **TB pulmonaire documentée multi-sensible**
  - Contrôle (6 mois) = RHZE2 puis RH4
  - Bras Rifapentine (Rfp) 4 mois = RfpHZE2 puis RfpH2
  - Bras Rifapentine + Moxifloxacine 4 mois = RfpHZM2 puis RfpHM2
- **Critère principal**
  - Guérison sans TB à M12

# Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis



Traitement TB pulmonaire 4 mois possible avec Rifapentine & Moxifloxacine

# Commentaires

---

- 1. Rifapentine non disponible dans la plupart des pays en 2025, malgré plaidoyers**
- 2. Faut-il vraiment proposer 4 mois de fluoroquinolones pour une TB multi-sensible, pour une réduction de durée d'INH/RMP d'1/3 ?**
  - 'reserve' pour les TB MDR
  - émergence autres bactéries FQ-R
  - EIG
- 3. Avis représentants patients = Feu ! (cas sélectionnés)**

## Table 1: Patient perspective

“For individuals living with tuberculosis, the path from diagnosis to recovery is full of many challenges. Delay in diagnosis and prolonged symptoms can be common. Long periods of isolation carry both economic and emotional costs. The difficulty of high pill burden, medication side effects and long treatment regimens is frequently discussed by TB survivors in *We Are TB* support meetings. During my own treatment I felt the weight of 16 pills in my hand every morning, and of stigma, financial cost and isolation. I felt the added burden on my family, the medication side effects, and the physical manifestations of the disease. Progress to shorten this journey and to ease these burdens is valued by patients.”

-- Kelly Holland, *We Are TB* patient advocate

# Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children

Turkova A et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2104535

## Drug Regimen



### Intensive phase:

- Isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in a fixed-dose combination
- With or without ethambutol as per local guidelines



### Continuation phase:

- Isoniazid and rifampin in a fixed-dose combination

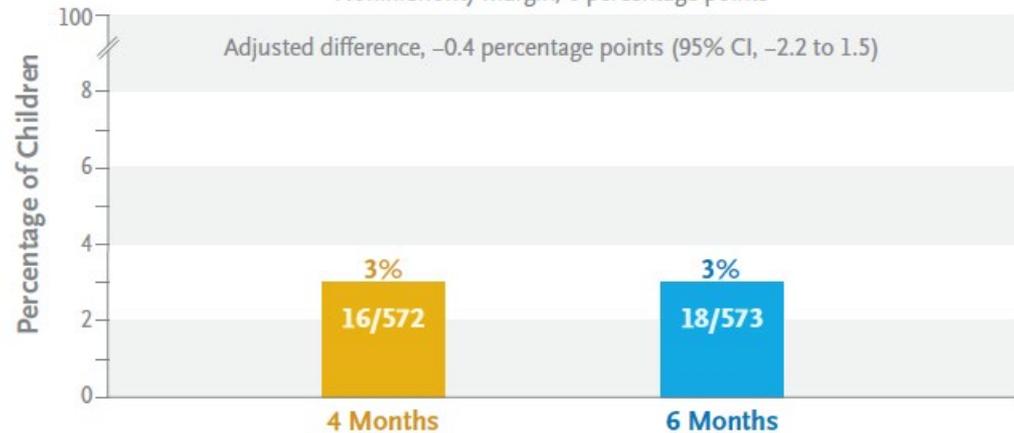
Control: 6 Months of treatment

Intervention: 4 Months of treatment

0 1 2 3 4 5 6

## Unfavorable Status by 72 Weeks

Excluding Children Who Did Not Complete 4 Months of Treatment  
Noninferiority margin, 6 percentage points



## CONCLUSIONS

Among children with nonsevere, drug-susceptible, smear-negative TB, a 4-month treatment regimen was noninferior to a 6-month regimen at 72 weeks of follow-up.

**Chez les enfants avec TB pulmonaire limitée non bacillifère sans caverne, 4 mois suffisent !**

# Commentaires

---

TB pauci-bacillaire => OK pour traitements courts avec molécules usuelles, **mais bien respecter les critères:**

1. TB multi-sensible (pas de FDR resistance)
2. Pulmonaire, un seul lobe, non bacillifère, sans caverne
3. Evolution rapidement favorable

**Et s'assurer de l'observance...**

# Traitement de la TB MDR 'et plus'

---

## 1. Rappel: changement des definitions OMS (2021)

- *MDR (multi-résistante) = résistance à isoniazide & rifampicine*
- *Pré-XDR & XDR (ultra-résistante) = MDR 'aggravées'*
  - *Pré-XDR: MDR + Résistance à toutes les quinolones*
  - *XDR: pré-XDR + Résistance à bédaquiline et/ou linézolide*

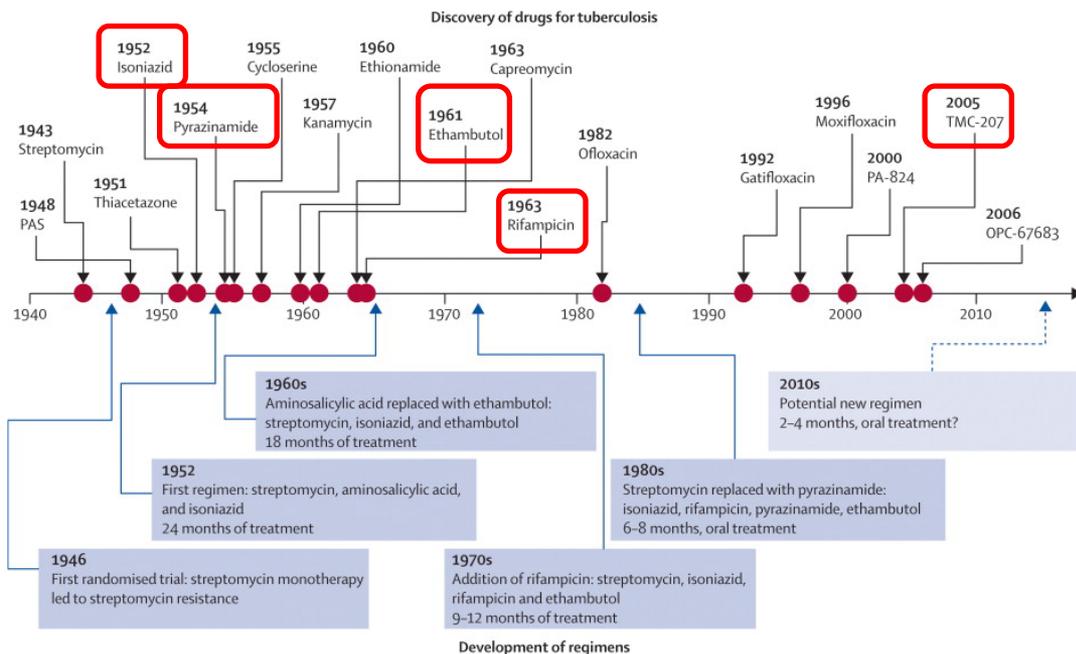
## 2. Message principal des recos 2025 = 'avis d'experts'

- *Expérience (CNR Myrma) & multi-disciplinarité (RCP)*

## 3. Si vous voulez tout savoir...

- *6 mois BPaLM pour MDR (bédaquiline, prétomanide, linézolide, moxifloxacine)*
- *6 mois BPaL pour pré-XDR (bédaquiline, prétomanide, linézolide)*

# L'importance des plaidoyers et des partenariats public/privé



Ma et al. Lancet 2010;375:2100



<http://www.msfacecess.org>

# **Nouveautés TB extra-pulmonaire**

---

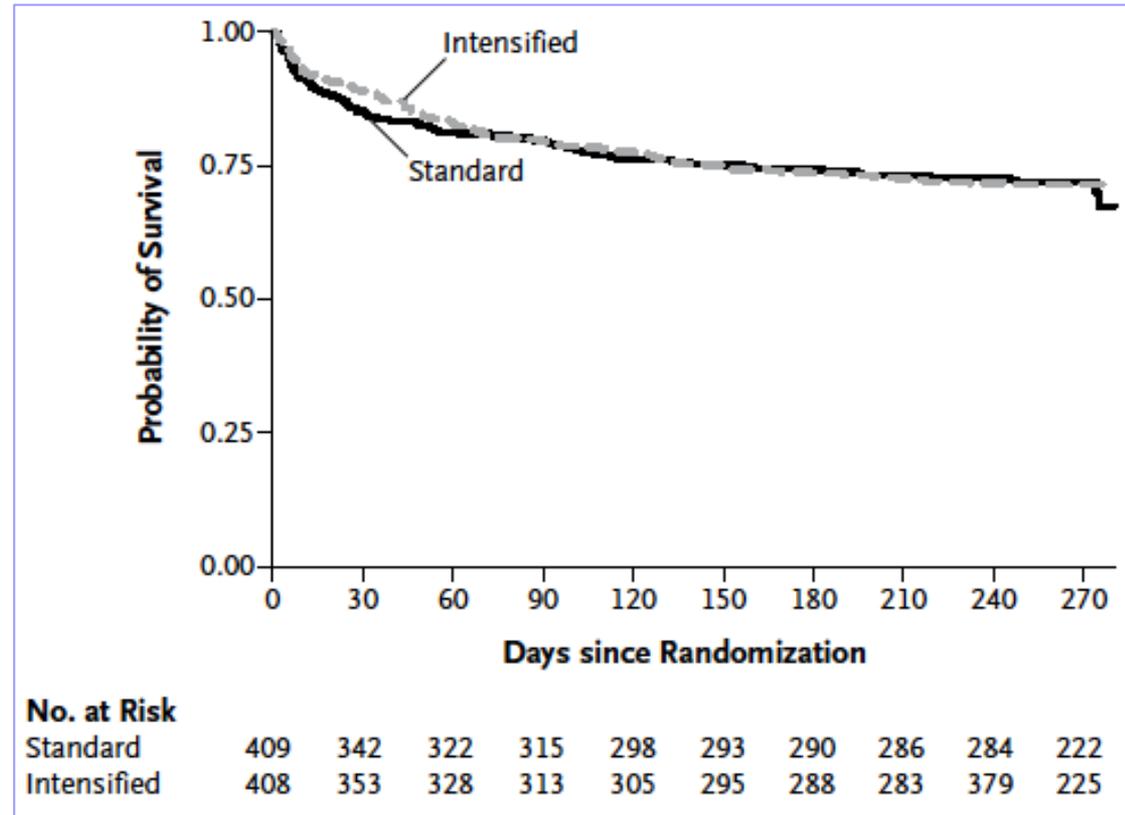
**Gros efforts de recherche sur la TB  
neuro-méningée !**

**(30-50% décès en 2025)**

# Intensified Antituberculosis Therapy in Adults with Tuberculous Meningitis

## • Traitement TB neuro-méningée intensifié

- Total 9 mois
- 2RHZE/7RH
- Dexamethasone => S8
- Bras 'intensifié' => S8
  - RMP 15 mg/kg/j
  - Lévoflo 20 mg/kg/j



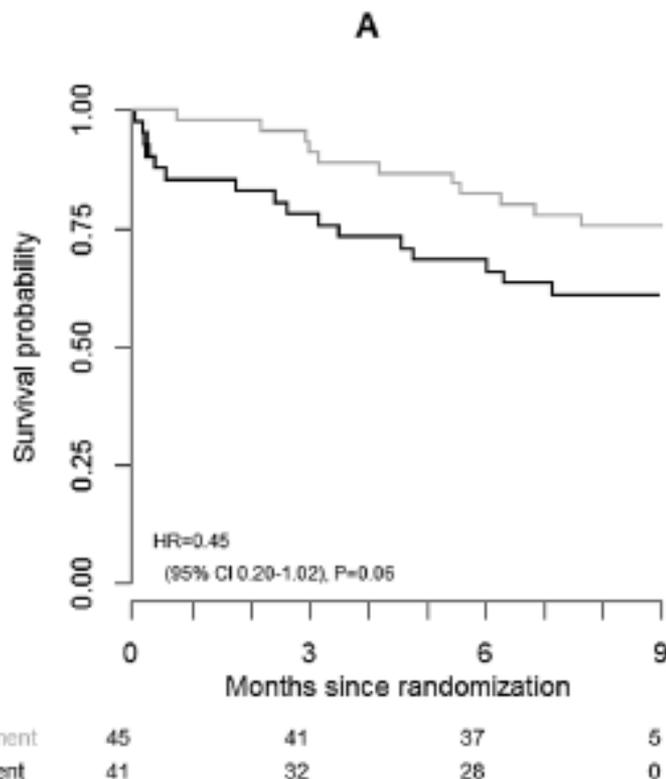


# Clinical Outcomes of Patients With Drug-Resistant Tuberculous Meningitis Treated With an Intensified Antituberculosis Regimen

A. Dorothee Heemskerk,<sup>1,2</sup> Mai Thi Hoang Nguyen,<sup>1</sup> Ha Thi Minh Dang,<sup>1,3</sup> Chau Thong Thuy Thuong Nguyen,<sup>1</sup> Marcel Wolbers,<sup>1,2</sup> Jeremy Day,<sup>1,2</sup> Thao Thi Phuong Le,<sup>1</sup> Bang Duc Nguyen,<sup>1,2</sup> Maxime Laws,<sup>1,2</sup> and Guy E. Thwaites<sup>1,2</sup>

Clinical Infectious Diseases® 2017;65(1):20-8

Un groupe avec intérêt:  
TB INH-R / RMP-S ?

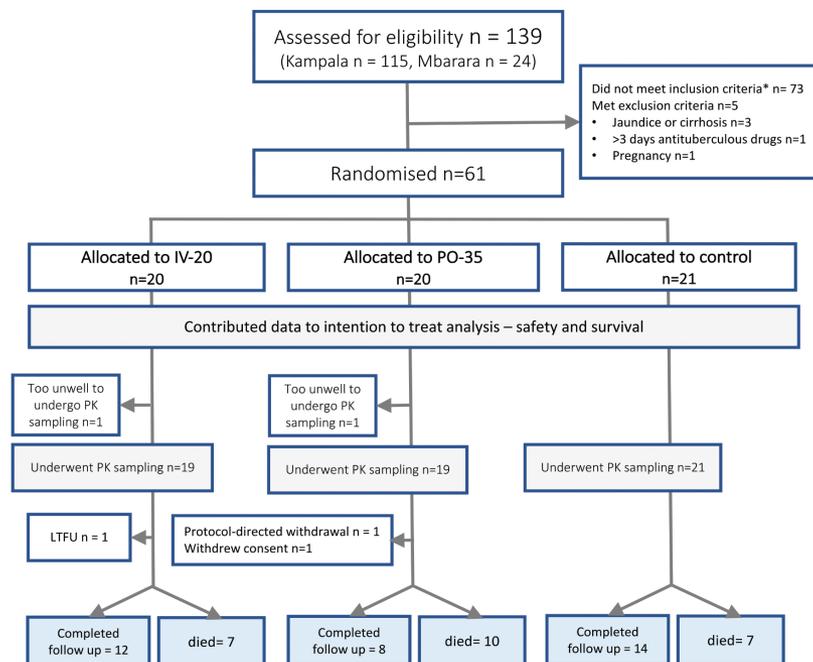


# High-Dose Oral and Intravenous Rifampicin for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Predominantly Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive Ugandan Adults: A Phase II Open-Label Randomized Controlled Trial

Fiona V. Cresswell,<sup>1,2,3,©</sup> David B. Meya,<sup>2</sup> Enoch Kagimu,<sup>2</sup> Daniel Grint,<sup>4</sup> Lindsey te Brake,<sup>5</sup> John Kasibante,<sup>2</sup> Emily Martyn,<sup>1</sup> Morris Rutakingirwa,<sup>2</sup> Carson M. Quinn,<sup>6</sup> Micheal Okirwoth,<sup>2</sup> Lillian Tugume,<sup>2</sup> Kenneth Ssembambulidde,<sup>2</sup> Abdu K. Musubire,<sup>2</sup> Ananta S. Bangdiwala,<sup>7</sup> Allan Buzibye,<sup>2</sup> Conrad Muzoora,<sup>8</sup> Elin M. Svensson,<sup>5,9</sup> Rob Aarnoutse,<sup>5</sup> David R. Boulware,<sup>10,a</sup> and Alison M. Elliott<sup>1,3,a</sup>

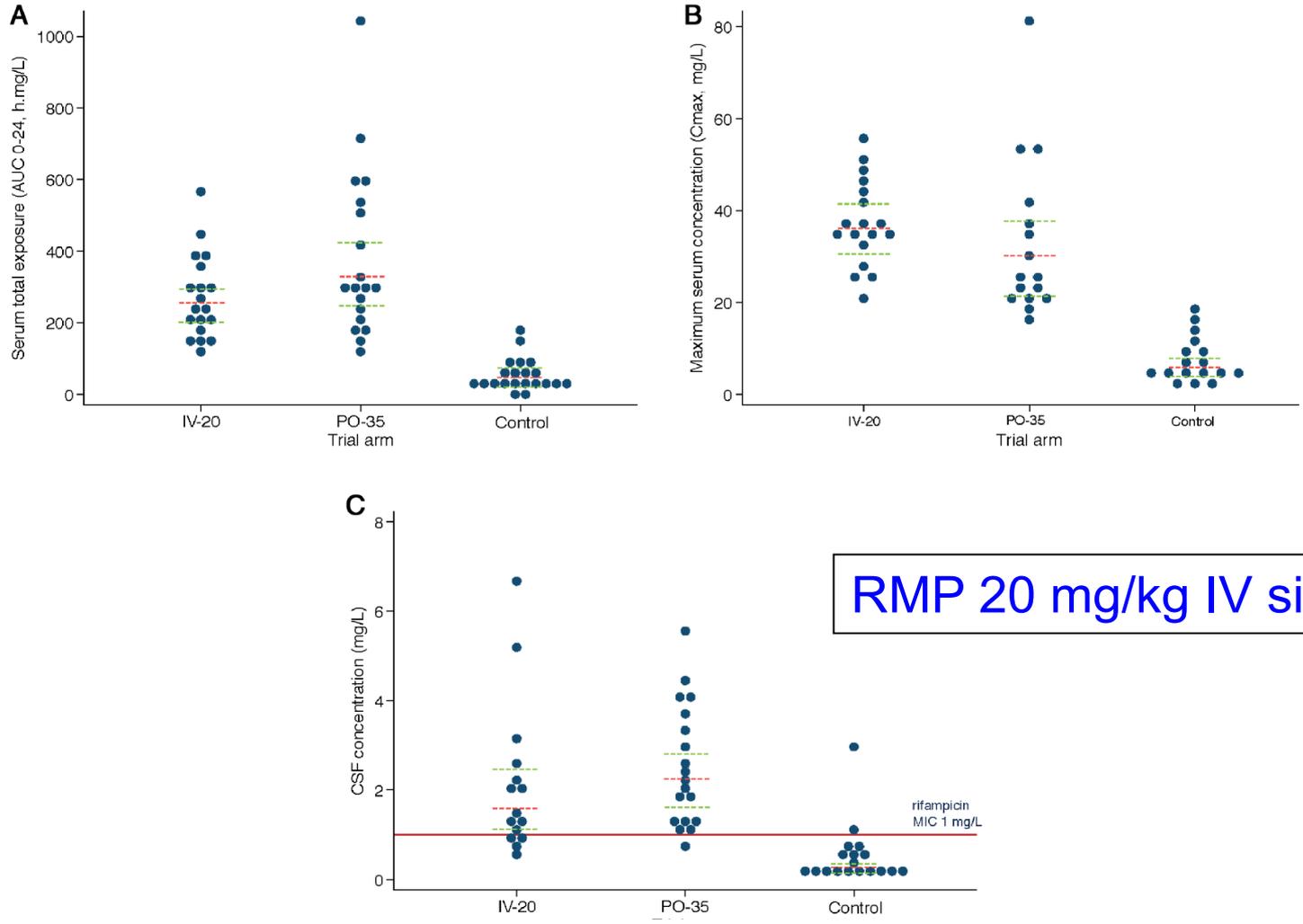
## • Traitement TB neuro-méningée + intensifié

- RHZE standard
- Avec RMP iv 20 mg/kg
- Avec RMP oral 35 mg/kg
- ✓ Etude pilote (n=61)
- ✓ PK + tolérance





# High-Dose Oral and Intravenous Rifampicin for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Predominantly Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive Ugandan Adults: A Phase II Open-Label Randomized Controlled Trial



RMP 20 mg/kg IV si TB grave ?

	Paradoxical reaction (PR) ( <i>n</i> =12)	Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS, <i>n</i> =12)		Total ( <i>n</i> =24)
		HIV-infected ( <i>n</i> =6)	Others ( <i>n</i> =6)	
Female sex <i>n</i> / <i>N</i>	9/12	2/6	3/6	14/24 (58%)
Age, median (IQR)	36 (31–56)	42 (33–49)	29 (27–47)	36 (28–52)
<b>Tuberculosis features</b>				
<i>Neuromeningeal</i>	11/12	2/6	2/6	15/24 (63%)
<i>Pulmonary</i>	4/12	2/6	4/6	10/24 (42%)
<i>Lymph nodes</i>	2/12	2/6	2/6	6/24 (25%)
<i>Miliary</i>	2/12	2/6	2/6	6/24 (25%)
<i>Others</i> <sup>£</sup>	3/12	2/6	1/6	6/24 (25%)

	Paradoxical reaction (PR) ( <i>n</i> =12)	Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS, <i>n</i> =12)		Total ( <i>n</i> =24)
		HIV-infected ( <i>n</i> =6)	Others ( <i>n</i> =6)	
<b>Treatment of PR or IRIS §</b>				
High-dose corticosteroids	12/12	6/6	5/6	23/24 (96%)
Infliximab	8/12	4/6	5/6	17/24 (71%)
Adalimumab	1/12	1/6	1/6	3/24 (13%)
Thalidomide	4/12	2/6	0/6	6/24 (25%)
<b>Outcome</b>				
Initial improvement	12/12	6/6	6/6	24/24
Sequelae	6/11**	0/6	0/6	6/23* (26%)
TNF- $\alpha$ antagonist severe adverse events	2/12	1/6	1/6	4/24 (17%)

Aucune flambée de TB sous infliximab (n=24)

=> 'Propositions'

- **Infliximab** pour TB neuro-méningées cortico-résistantes ou cortico-dépendantes
  
- **5 mg/kg à S0, S2 et S6**, puis
  - surveillance armée
  - ou 'maintenance' (5 mg/kg toutes les 8 semaines) ?

# Neuro-TB: messages

## *Gold standard 2025*

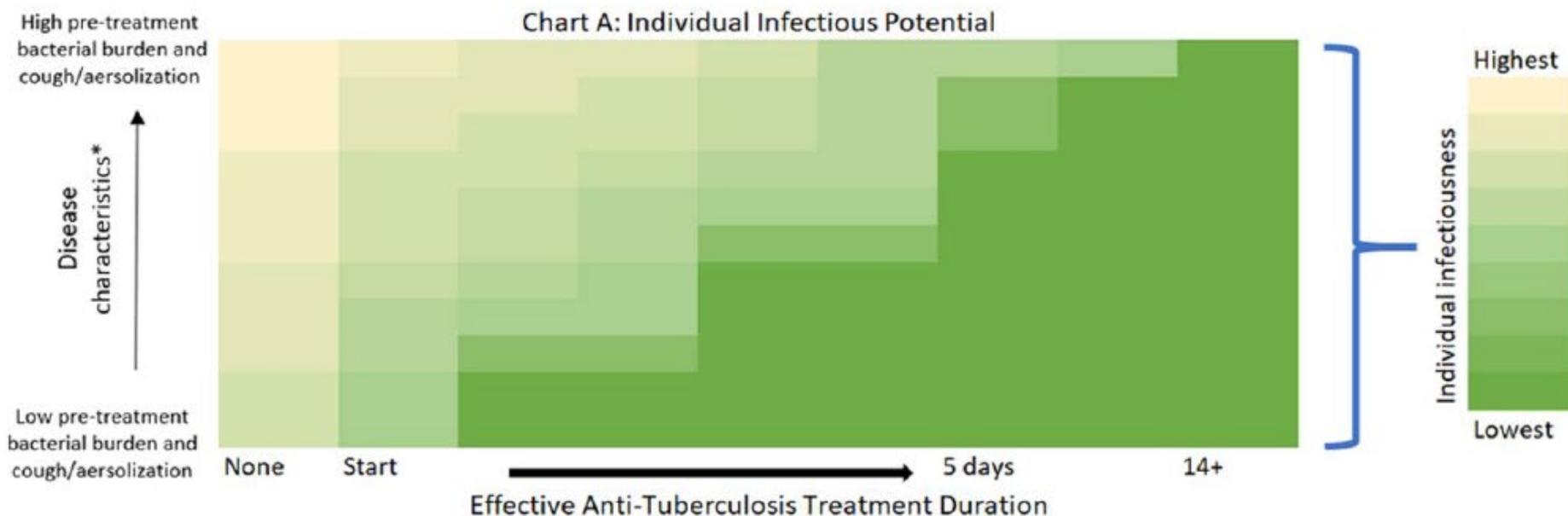
- ✓ **Traitement prolongé (9-12 mois), monitoring PK, CTC systématiques**

## *Perspectives*

- ✓ **Traitements intensifiés (RMP fortes doses, FQ, linézolide, aspirine ?)**  
(INTENSE-TBM: Intensified tuberculosis treatment to reduce the high mortality of tuberculous meningitis in HIV- infected and uninfected patients)
- ✓ **Anti-TNF précoces pour TB neuro-méningées (+/- CTC) ?**  
(TIMPANI: Tnf Inhibitors to reduce Mortality in HIV-1 infected PATients with tuberculosis meNIngitis: a phase II, multicenter, randomized clinical trial)

# National Tuberculosis Coalition of America (NTCA) Guidelines for Respiratory Isolation and Restrictions to Reduce Transmission of Pulmonary Tuberculosis in Community Settings

Maunank Shah,<sup>1</sup> Zoe Dansky,<sup>1</sup> Ruvandhi Nathavitharana,<sup>2</sup> Heidi Behm,<sup>3</sup> Shaka Brown,<sup>4</sup> Lana Dov,<sup>5</sup> Diana Fortune,<sup>6</sup> Nicole Linda Gadon,<sup>4</sup> Katelynne Gardner Toren,<sup>7</sup> Susannah Graves,<sup>8</sup> Connie A. Haley,<sup>9</sup> Olivia Kates,<sup>1,10</sup> Nadya Sabuwala,<sup>11</sup> Donna Wegener,<sup>12</sup> Kathryn Yoo,<sup>13</sup> and Joseph Burzynski<sup>14</sup>; on Behalf of the National TB Coalition of America



## National Tuberculosis Coalition of America (NTCA) Guidelines for Respiratory Isolation and Restrictions to Reduce Transmission of Pulmonary Tuberculosis in Community Settings

Maunank Shah,<sup>1,\*</sup> Zoe Dansky,<sup>1</sup> Ruvandhi Nathavitharana,<sup>2</sup> Heidi Behm,<sup>3</sup> Shaka Brown,<sup>4</sup> Lana Dov,<sup>5</sup> Diana Fortune,<sup>6</sup> Nicole Linda Gadon,<sup>4</sup> Katelynne Gardner Toren,<sup>7</sup> Susannah Graves,<sup>8</sup> Connie A. Haley,<sup>9</sup> Olivia Kates,<sup>1,10</sup> Nadya Sabuwala,<sup>11</sup> Donna Wegener,<sup>12</sup> Kathryn Yoo,<sup>13</sup> and Joseph Burzynski<sup>14</sup>; on Behalf of the National TB Coalition of America

*Recommendation 3.3*—PW<sup>+</sup>TB on effective treatment for at least 5 days should be considered noninfectious or with a low likelihood of infectiousness, regardless of sputum bacteriologic status during treatment (ie, smear microscopy, NAAT, or culture status), with certain exceptions

# Commentaires

---

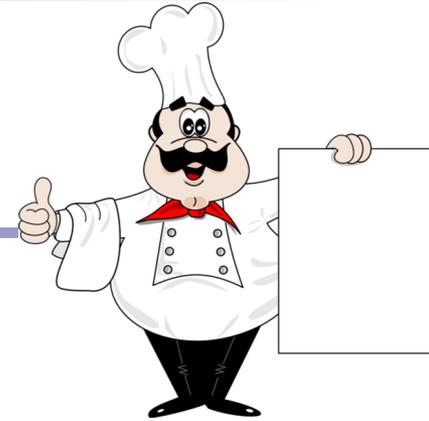
Malheureusement, nos recos 'TB' se sont télescopées avec les recos SFHH sur la prevention de la transmission respiratoire des infections en general, avec

1. **Approche très théorique**
2. **Principe de précautions avec objectif 'risque zero'**
3. **Peu de prise en compte du rapport bénéfices/risques**

***=> Statu quo pour les recos isolement TB (14 j de traitement au moins à l'hôpital)***

# Au menu

---



- Grippe aviaire H5N1
- Endocardites
- Encéphalites
- Tuberculose
- **Divers**

# Efficacy and safety of rezafungin and caspofungin in candidaemia and invasive candidiasis: pooled data from two prospective randomised controlled trials

George R Thompson III, Alex Soriano, Patrick M Honore, Matteo Bassetti, Oliver A Cornely, Marin Kollef, Bart Jan Kullberg, John Pullman, Maya Hites, Jesús Fortún, Juan P Horcajada, Anastasia Kotanidou, Anita F Das, Taylor Sandison, Jalal A Aram, Jose A Vazquez, Peter G Pappas

## Une échinocandine à longue durée d'action (1/semaine)

### ■ Etude randomisée internationale double aveugle

- Rezafungine IV 1/semaine (400 mg J0 puis 200 mg/semaine)
- Caspofungine IV 1/j (70 mg J0 puis 50 mg/j)

### ■ Infections invasives à *Candida* sp.

- 73% candidémie
- *C. albicans* (43%), *C. glabrata* (25%), *C. tropicalis* (17%), *C. parapsilosis* (14%)

### ■ Critère principal = Mortalité à J30

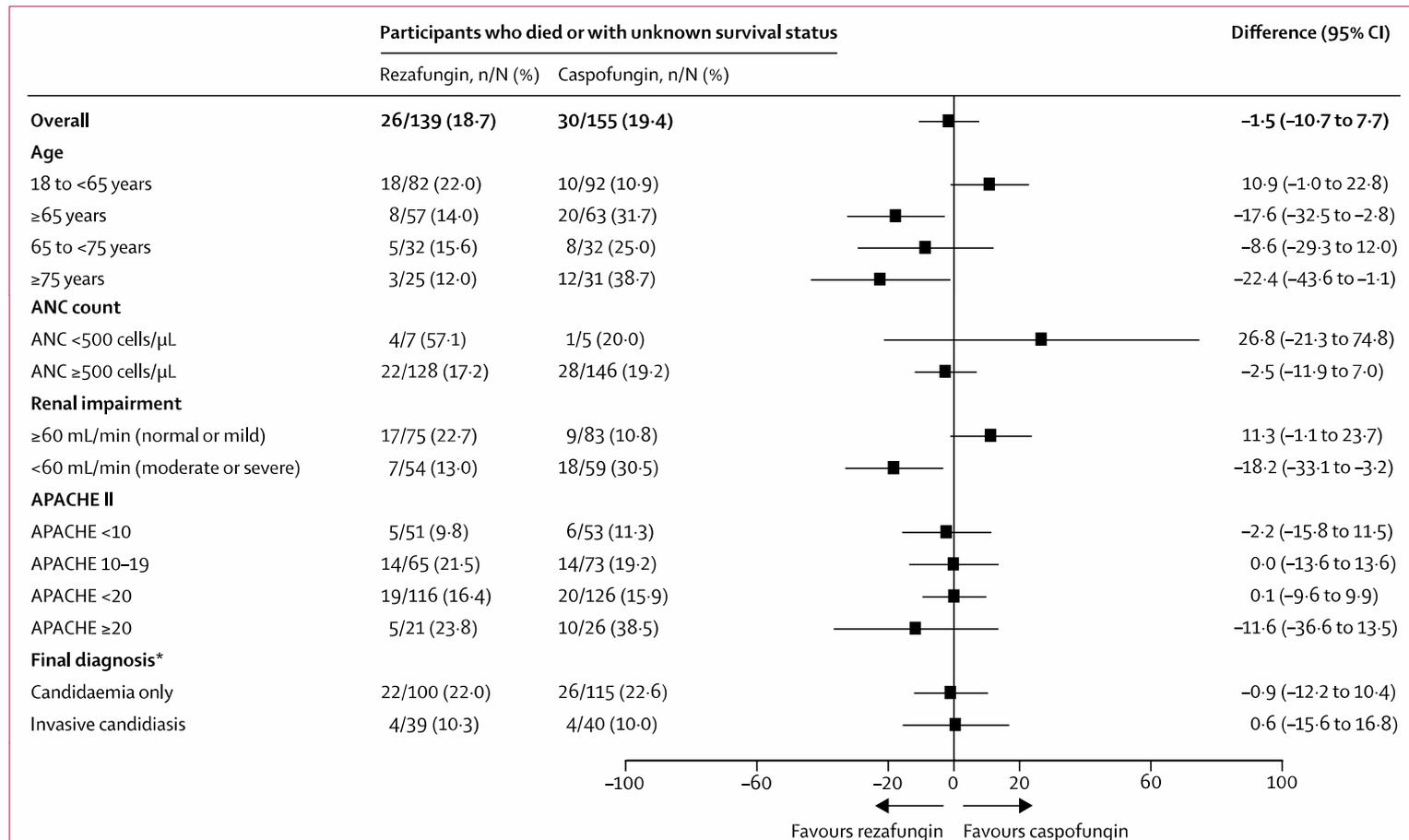
# Efficacy and safety of rezafungin and caspofungin in candidaemia and invasive candidiasis: pooled data from two prospective randomised controlled trials

George R Thompson III, Alex Soriano, Patrick M Honore, Matteo Bassetti, Oliver A Cornely, Marin Kollef, Bart Jan Kullberg, John Pullman, Maya Hites, Jesús Fortún, Juan P Horcajada, Anastasia Kotanidou, Anita F Das, Taylor Sandison, Jalal A Aram, Jose A Vazquez, Peter G Pappas

	Rezafungin (n=139)	Caspofungin (n=155)	Treatment difference (95% CI)
<b>Primary pooled efficacy endpoint: day 30 all-cause mortality</b>			
Deceased or unknown survival status	26 (19%)	30 (19%)	..
Known deceased	21 (15%)	25 (16%)	..
Unknown survival status	5 (4%)	5 (3%)	..
Alive	113 (81%)	125 (81%)	..
Death rate*	..	..	-1.5% (-10.7 to 7.7)
<b>Exploratory efficacy endpoints</b>			
Patients with negative blood culture†‡			
At 24 h	63/105 (60%)	57/116 (49%)	..
At 48 h	80/103 (78%)	73/115 (64%)	..

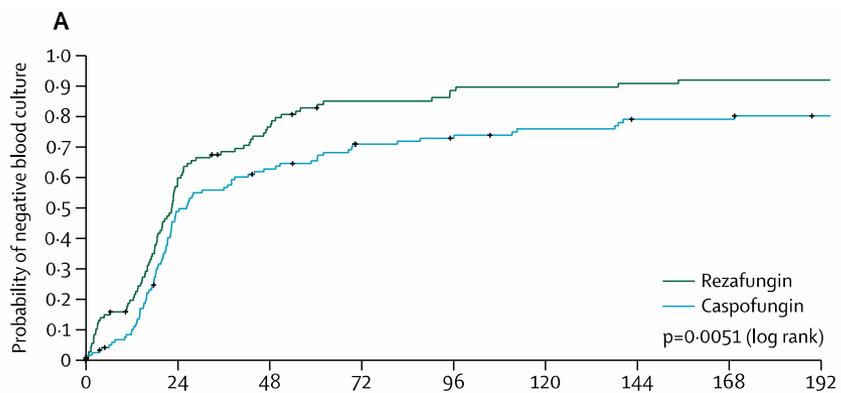
# Efficacy and safety of rezafungin and caspofungin in candidaemia and invasive candidiasis: pooled data from two prospective randomised controlled trials

George R Thompson III, Alex Soriano, Patrick M Honore, Matteo Bassetti, Oliver A Cornely, Marin Kollef, Bart Jan Kullberg, John Pullman, Maya Hites, Jesús Fortún, Juan P Horcajada, Anastasia Kotanidou, Anita F Das, Taylor Sandison, Jalal A Aram, Jose A Vazquez, Peter G Pappas



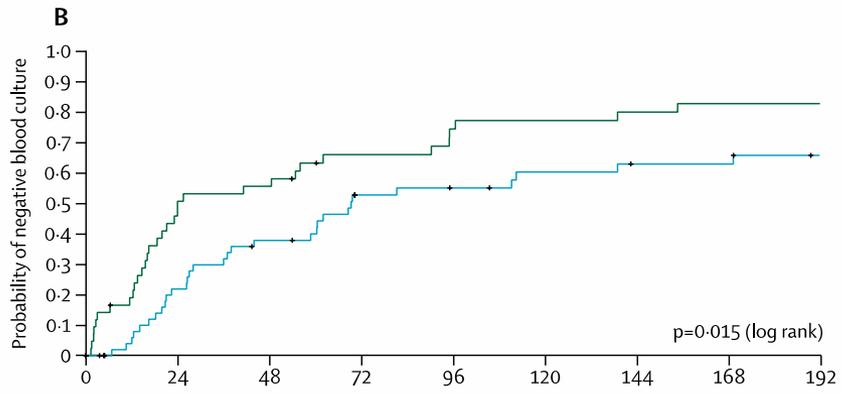
# Efficacy and safety of rezafungin and caspofungin in candidaemia and invasive candidiasis: pooled data from two prospective randomised controlled trials

George R Thompson III, Alex Soriano, Patrick M Honore, Matteo Bassetti, Oliver A Cornely, Marin Kollef, Bart Jan Kullberg, John Pullman, Maya Hites, Jesús Fortún, Juan P Horcajada, Anastasia Kotanidou, Anita F Das, Taylor Sandison, Jalal A Aram, Jose A Vazquez, Peter G Pappas



Number at risk (number censored)

Rezafungin	109 (0)	42 (2)	23 (4)	13 (6)	10 (6)	9 (6)	8 (6)	7 (6)	7 (6)
Caspofungin	122 (0)	59 (3)	42 (4)	30 (7)	27 (8)	23 (9)	19 (10)	19 (10)	16 (12)



Number at risk (number censored)

Rezafungin	42 (0)	20 (1)	18 (1)	12 (3)	9 (3)	8 (3)	7 (3)	6 (3)	6 (3)
Caspofungin	53 (0)	39 (2)	30 (3)	20 (6)	18 (7)	15 (8)	13 (9)	13 (9)	10 (11)

**Rezafungine**

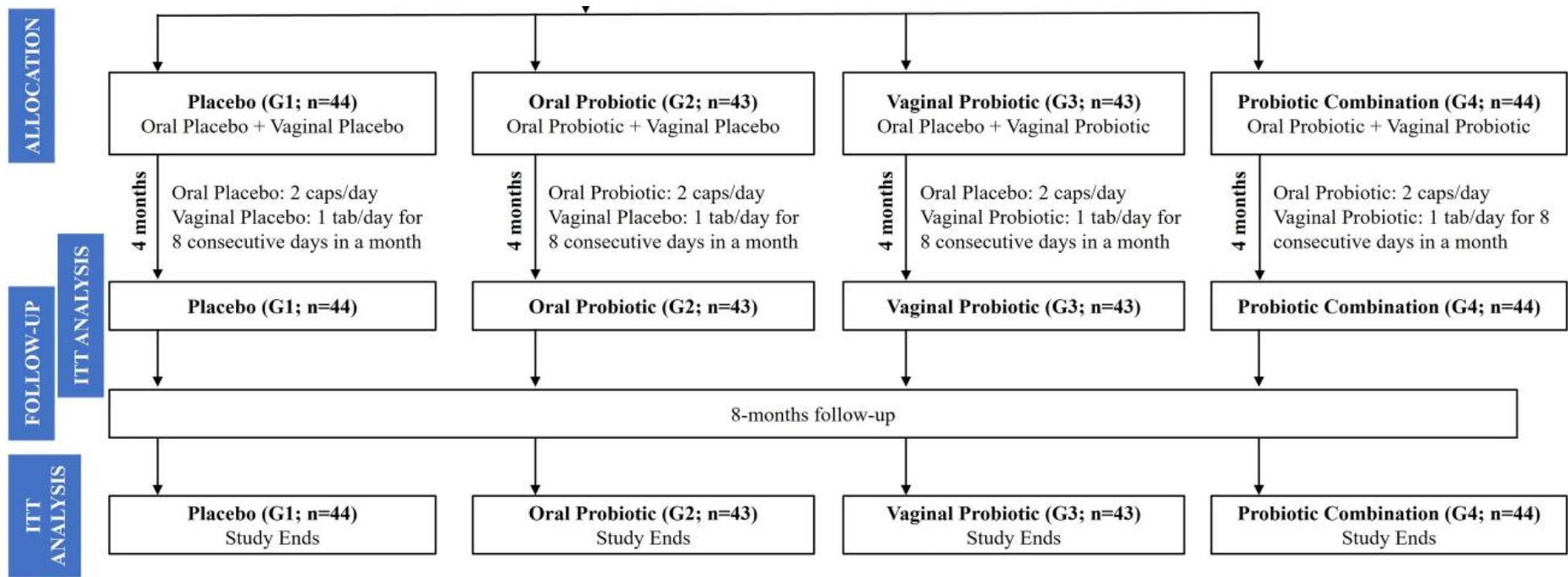
1<sup>ère</sup> échinocandine LP  
(1/semaine)

Délai d'action + rapide ?

# Effectiveness of Prophylactic Oral and/or Vaginal Probiotic Supplementation in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Varsha Gupta,<sup>1</sup> Paola Mastromarino,<sup>2</sup> and Ritu Garg<sup>3</sup>

- Femmes pré-ménopausées, IU récidivantes (n=174)

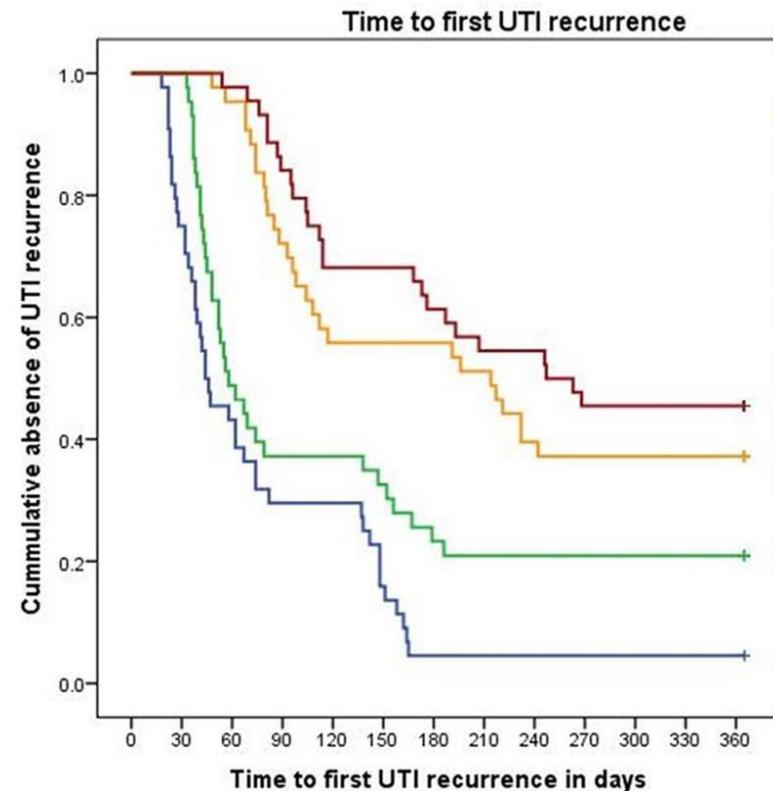


# Effectiveness of Prophylactic Oral and/or Vaginal Probiotic Supplementation in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Varsha Gupta,<sup>1</sup> Paola Mastromarino,<sup>2</sup> and Ritu Garg<sup>3</sup>

**Table 2. Number of Symptomatic Urinary Tract Infection Recurrences at 4 Months and 12 Months in the Treatment Groups**

Parameter	Group <sup>a</sup>	Number of UTI Recurrences	Mean UTI Recurrences	F-value	P Value
Number of symptomatic UTI recurrences at 4 mo	G1	31	2.10 ± 0.97	15.6	<.001
	G2	27	1.63 ± 0.85 <sup>b</sup>		
	G3	18	1.06 ± 0.74 <sup>b,c</sup>		
	G4	14	1.07 ± 0.79 <sup>b,c</sup>		
Number of symptomatic UTI recurrences at 12 mo	G1	42	3.83 ± 1.12	27.3	<.001
	G2	34	3.38 ± 0.92		
	G3	27	2.18 ± 0.74 <sup>b,c</sup>		
	G4	24	2.04 ± 0.62 <sup>b,c</sup>		



# Effectiveness of Prophylactic Oral and/or Vaginal Probiotic Supplementation in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Varsha Gupta,<sup>1</sup> Paola Mastromarino,<sup>2</sup> and Ritu Garg<sup>3</sup>

**Table 5. Vaginal Microbiota Pre- and Post-Treatment as Assessed by Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction in the Treatment Groups**

Vaginal Microbiota (Relative Quantification)		G1 <sup>a</sup>	G2 <sup>a</sup>	G3 <sup>a</sup>	G4 <sup>a</sup>	P Value (Between Groups)
<i>Escherichia coli</i>	Pre	3.37 ± 1.3	6.61 ± 7.2	4.63 ± 3.01	4.86 ± 2.8	.404
	Post	4.55 ± 1.4 <sup>b</sup>	1.70 ± 2.1 <sup>c</sup>	0.96 ± 1.03 <sup>c,d</sup>	1.01 ± 0.96 <sup>c,d</sup>	<.001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Pre	1.77 ± 0.7	3.75 ± 4.2	4.01 ± 2.2	3.48 ± 2.1	.242
	Post	2.67 ± 1.8	1.61 ± 1.3	1.34 ± 1.03 <sup>d</sup>	1.13 ± 0.9 <sup>d</sup>	.73
<i>Proteus mirabilis</i>	Pre	2.83 ± 1.6	3.51 ± 2.9	4.18 ± 1.0	4.84 ± 3.2	.29
	Post	3.07 ± 2.6	4.17 ± 2.5	2.54 ± 1.1 <sup>d</sup>	1.60 ± 0.8 <sup>b,d</sup>	.046
<i>Bifidobacterium</i>	Pre	1.67 ± 1.6	2.52 ± 3.2	2.02 ± 1.4	2.64 ± 2.8	.788
	Post	2.20 ± 2.8	5.73 ± 4.6	4.09 ± 3.04	5.97 ± 2.7 <sup>d</sup>	.065
<i>Lactobacillus</i>	Pre	0.68 ± 0.5	2.65 ± 3.4	1.32 ± 1.5	0.73 ± 0.6	.94
	Post	1.12 ± 0.6	1.31 ± 0.8	3.71 ± 3.02 <sup>d</sup>	4.16 ± 3.4 <sup>c,d</sup>	0.008

Abbreviation: G, group.

<sup>a</sup>G1 used oral placebo + vaginal placebo; G2 used oral probiotic + vaginal placebo; G3 used oral placebo + vaginal probiotic; and G4 used oral probiotic + vaginal probiotic.

# Effectiveness of Prophylactic Oral and/or Vaginal Probiotic Supplementation in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Varsha Gupta,<sup>1</sup> Paola Mastromarino,<sup>2</sup> and Ritu Garg<sup>3</sup>

**Table 6. Global Assessment of Improvement in Patient's Condition at 4 Months in the Treatment Groups**

Treatment Group <sup>a</sup> /Improvement Compared to Baseline	Very Much Improved	Much Improved	Minimally Improved	No Change	Minimally Worse	Much Worse
G1	0 (0%)	4 (9.1%)	5 (11.4%)	22 (50.0%)	13 (29.5%)	0 (0%)
G2	0 (0%)	1 (2.3%)	9 (20.9%)	25 (58.1%)	8 (18.6%)	0 (0%)
G3	11 (25.6%)	19 (44.2%)	10 (23.3%)	2 (4.7%)	1 (2.3%)	0 (0%)
G4	9 (20.5%)	24 (54.5%)	10 (22.7%)	1 (2.3%)	0 (0%)	0 (0%)

<sup>a</sup>G1 used oral placebo + vaginal placebo; G2 used oral probiotic + vaginal placebo; G3 used oral placebo + vaginal probiotic; and G4 used oral probiotic + vaginal probiotic.

# Les 10 messages à ramener à la maison:

1. **Vigilance sur les grippes graves sans comorbidité (AH5N1 aviaire)**
2. **Trois paires d'hémoc, prélèvement unique si suspicion endocardite**
3. **Amoxicilline + cefazoline en traitement empirique endocardite grave**
4. **Daptomycine en association = 1ère ligne pour EI SARM/SERM**
5. **Emergence des encéphalites à tiques (#3 en France)**
6. **Encéphalites HSV # VZV (plus graves, urgence aciclovir)**
7. **Suivi systématique et structure des encéphalites**
8. **Deux prélèvements respi. pour suspicion TB (même jour)**
9. **LBA rapide si prélèvements non invasifs négatifs (la fin des tubages ?)**
10. **Traitements TB MDR/pré-XDR = 6 mois per os**