



TUBERCULOSE MENINGEE ESSAI INTENSE-TBM & ESSAI TIMPANI 2 essais pour réduire la mortalité

Nogbou Frédéric ELLO

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

Programme PAC-CI

Université Félix Houphouët Boigny

23 Janvier 2023

Journées Scientifiques PAC-CI 2023 - Abidjan



Physiopathologie et épidémiologie de la TB méningée

- Infection grave du système nerveux central et des méninges à *Mycobacterium tuberculosis*
- Mécanismes incriminés
 - Réponse inflammatoire dérégulée
 - Formation de tuberculomes (abcès intra-cérébraux à la tuberculose)
 - Obstruction du flux du Liquide cérébro-spinal
 - Vascularite inflammatoire responsable d'accidents vasculaires cérébraux (AVC)
- Forme la plus létale et la plus invalidante de la tuberculose
 - 100000 (30000-490000) cas de TBM par an dans le monde selon l'OMS
 - Mortalité élevée et précoce: jeunes adolescents (20%), sujets VIH positifs (60%)
 - Séquelles neurologiques importantes responsables de handicap



Diagnostic et prise en charge de la TB méningée

- Diagnostic difficile: Détection de *M Tuberculosis* (LCS)
 - Examen microscopique: rapide mais Se faible (10 à 20%)
 - Culture + sensible (60-70%) mais longue (≥ 2 semaines)
 - TB-LAM Urinaire : utile, Se faible dans le LCS
 - GeneXpert ULTRA: rapide, $Se \approx 60-70\%$,
- Traitement anti-TBM recommandé (OMS):
 - Traitement identique à la TB pulmonaire (prolongé 9-12 Mois)
 - Inchangé depuis des décennies malgré efficacité faible dans la TBM
 - Corticothérapie adjuvante: Pas d'action préventive sur les séquelles neurologiques
 - Complications fréquentes du fait de l'IRIS et interactions médicamenteuses entre RIF et traitement antirétroviral



Comment réduire la mortalité de la TB méningée ?

- Approches possibles de recherche en cours de développement :
 - Intensification des traitements antituberculeux
 - Augmentation des doses de rifampicine
 - Ajout de fluoroquinolones
 - Ajout du linézolide
 - Thérapies anti-inflammatoires d'appoint dirigés vers l'hôte
 - Corticoïdes
 - Aspirine
 - Inhibiteurs du *Tumor Necrosis Factor α*
- Deux essais thérapeutiques: ESSAI INTENSE-TBM & ESSAI TIMPANI

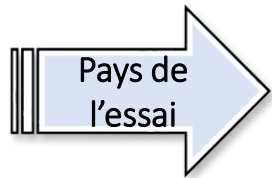


Principe de l'essai INTENSE-TBM

- Augmenter la puissance du traitement antibiotique pendant 2 mois
 - Forte doses de rifampicine (35 mg/kg) déjà utilisées dans d'autres formes de TB
 - Ajout du linezolide
- Prévenir les complications de la vascularite cérébrale liée à la TBM
 - Aspirine à dose antiagrégante (200 mg) pour prévenir les infarctus cérébraux
- Tester l'effet de ces 2 approches sur la mortalité et les séquelles neurologiques de façon indépendante en utilisant un design « factoriel »
- Essai de phase 3 de confirmation de l'efficacité

Schéma de l'essai INTENSE-TBM

- Essai multicentrique de supériorité, contrôlé, randomisé, de Phase III, en plan factoriel 2 x 2.
- 768 à recruter
- Période : 2019-2024



Cote d'Ivoire



Ouganda



Madagascar



Afrique du sud

Critère de jugement principal à S40
Mortalité

- Adultes ou adolescents
- Cas de TBM
- VIH positifs ou non
- Consentement éclairé

R

RHZE + Aspirine pendant 2 mois puis RH pendant 7 mois

RHZE + Placebo pendant 2 mois puis RH pendant 7 Mois

RIF 35mg/kg HZE + Aspirine pendant 2 mois puis RH pendant 7 mois

RIF 35mg/kg HZE + Placebo pendant 2 mois puis RH pendant 7 mois

S0

S24

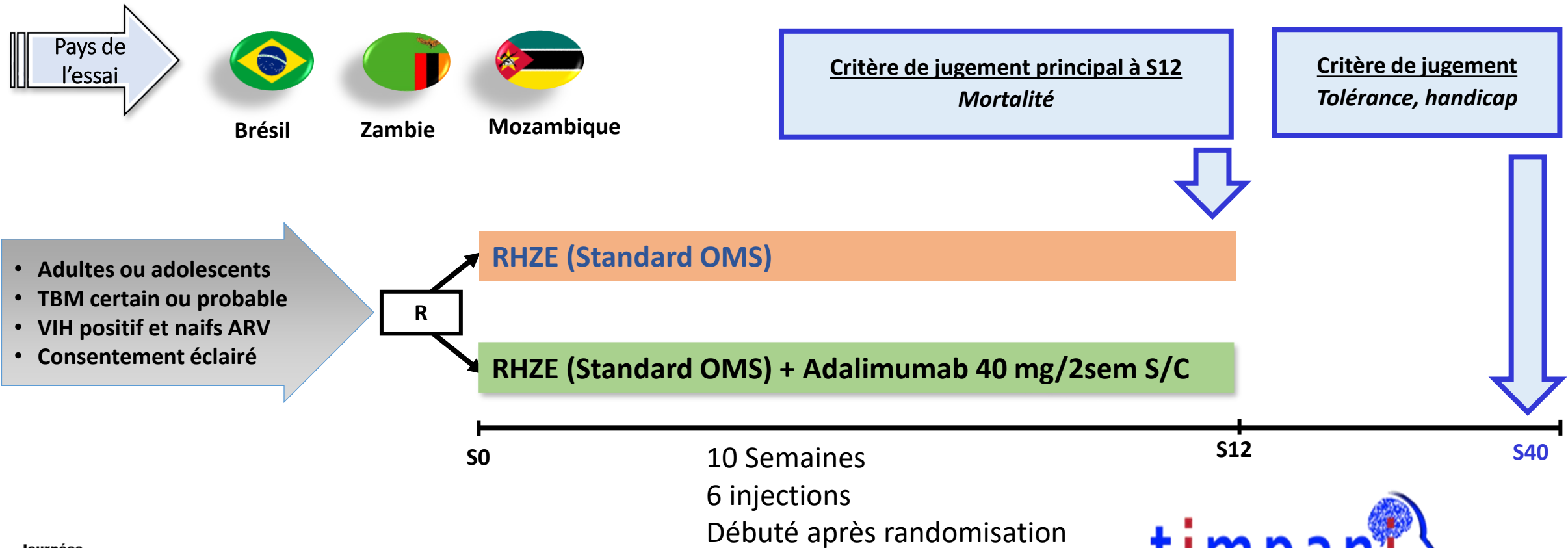
S40

Principe de l'essai TIMPANI

- Ajout d'un traitement anti-inflammatoire innovant
 - Anticorps monoclonaux anti-TNF alpha
 - Traitement utilisé dans les maladies inflammatoires (rhumatisme, maladie de Crohn, recto-colite hémorragique)
 - Traitement habituellement contre-indiqué en cas de tuberculose
- Tester l'efficacité et l'innocuité de cette approche chez un petit nombre de patients
- Essai de phase 2b de preuve de concept

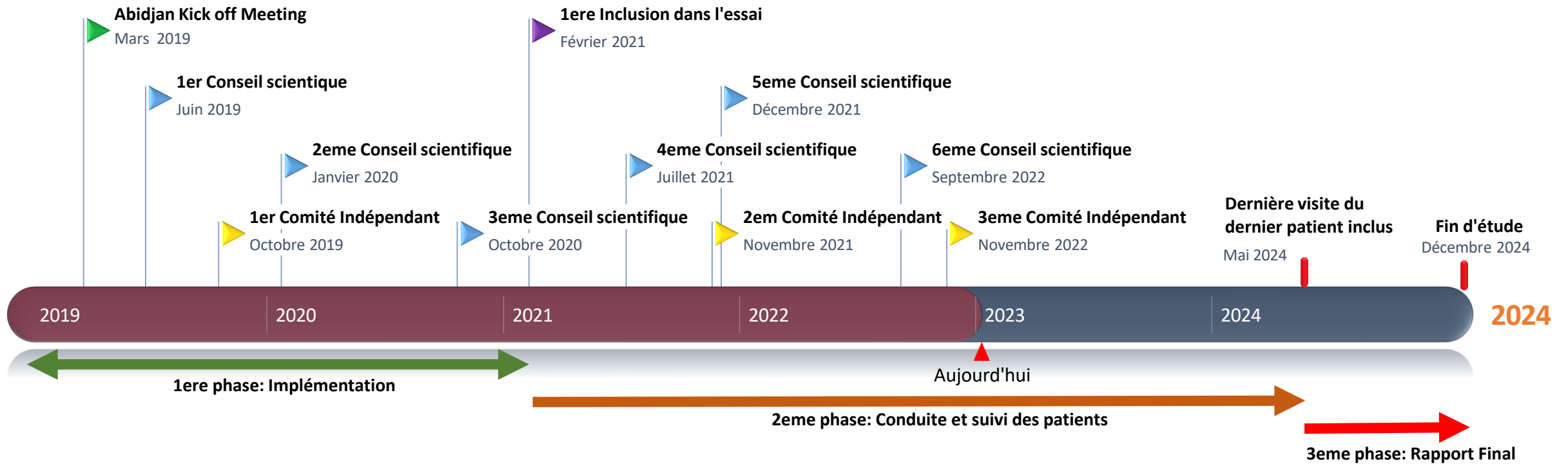
Schéma de l'essai TIMPANI

- Essai multicentrique de supériorité, contrôlé, randomisé, de Phase II, de preuve de concept
- 130 patients à recruter
- Période : 2020-2025

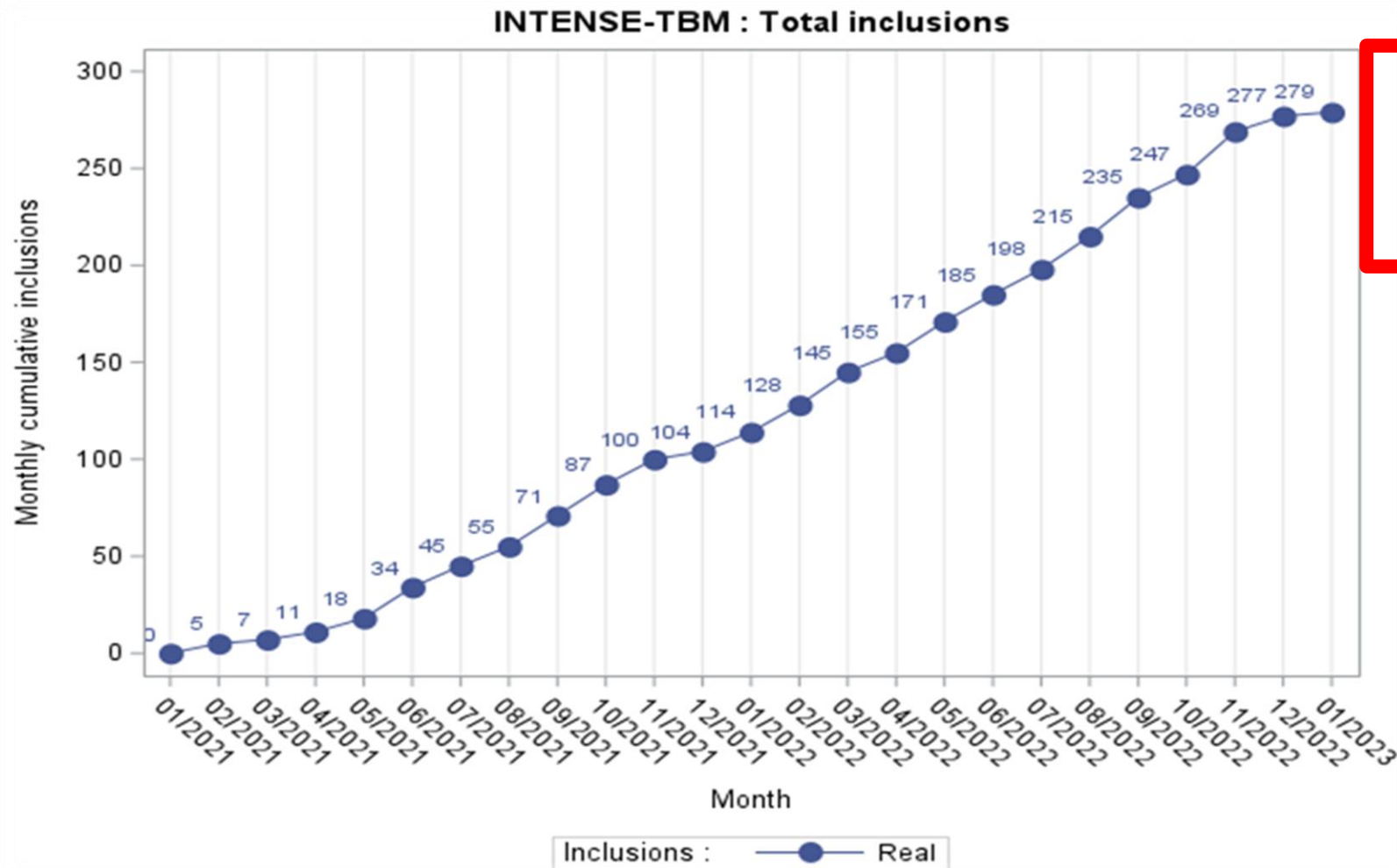


- Adultes ou adolescents
- TBM certain ou probable
- VIH positif et naifs ARV
- Consentement éclairé

Etat d'avancement de l'essai INTENSE-TBM

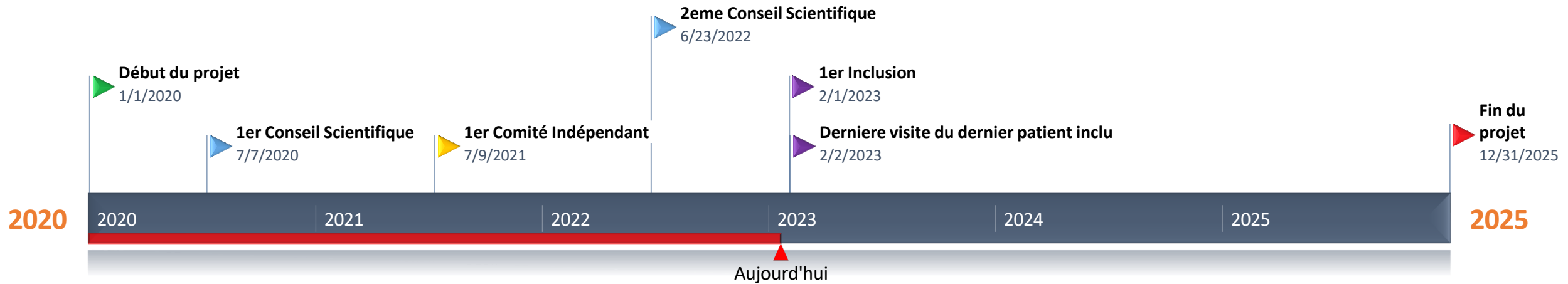


Etat d'avancement de l'essai INTENSE-TBM



279
Patients
inclus

Etat d'avancement de l'essai TIMPANI



Défis de la recherche sur la TB Méningée

Administratifs

- **Processus de soumission et approbations éthiques et réglementaires (Hétérogène/pays)**
- **Obtention des autorisations d'importation des médicaments**

Logistiques

- **Mise en place difficile des essais cliniques sur la TBM**
- **Fabrication du placebo (étude de stabilité) et envoi/pays**
- **Système informatique fait maison complexe**

Cliniques

- **Forte mortalité avec un recrutement difficile**
- **Décès précoce avant intervention**
- **Gestion des co-morbidités et des séquelles neurologiques**

Opérationnels

- **Impact de la maladie à COVID-19**
- **Formation et ouverture des sites à distance**
- **Participation nouvelle à un essai pour certains pays**

Remerciements



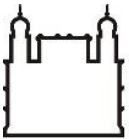
Horizon 2020
European Union Funding
for Research & Innovation



GHIGS - Global Health in the Global South



CENTRO DE INVESTIGAÇÃO E TREINO EM SAÚDE DA POLANA CANIÇO



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE



INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE
MOÇAMBIQUE



IPEC
Instituto de Pesquisa Clínica
Evandro Chagas



24/01/2023

