

**RADIATIONS IONISANTES CHEZ LA
FEMME ENCEINTE.
TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX CHEZ
LA FEMME ENCEINTE.**

P. Fraisse

Journées nationales du Réseau des CLAT 26 septembre 2023

- ▶ Plus de précautions que de preuves
- ▶ Radio thoracique standard voire TDM non contre-indiquées quel que soit le terme
- ▶ Traitement de la tuberculose impératif quel que soit le terme (pyrazinamide discutée sans fondement)
- ▶ Traitement de l'ITL non contre-indiqué (temporalité discutée)

DONC,

- ▶ Femme 32 ans primipare 4 semaines
- ▶ Adressée en consultation pour certificat → interruption médicale de grossesse
- ▶ Motif : sous traitement standard quadruple de tuberculose depuis 3 semaines

CAS CLINIQUE 1

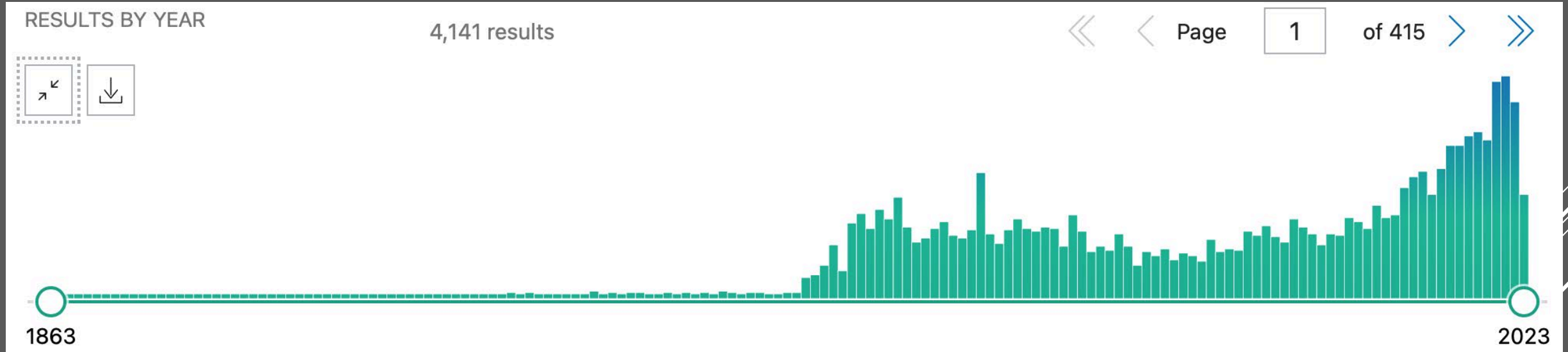
- ▶ Appel de l'équipe opérationnelle d'hygiène
- ▶ Femme 24 ans primipare, a accouché la veille
- ▶ Toux depuis 2 mois, fébricule, enfant petit poids de naissance
- ▶ Radiographie thoracique : suspicion de tuberculose pulmonaire étendue excavée des 2 lobes supérieurs

CAS CLINIQUE 2

- ▶ Femme de 30 ans, chef de clinique, ITL dans le dépistage d'entourage d'un cas de tuberculose (acquisition nosocomiale)
- ▶ Grossesse de 8 semaines

CAS CLINIQUE 3

4 141 résultats (158 tuberculosis + pregnancy)



TUBERCULOSIS + PREGNANCY

PREGNANCY :
ITS INFLUENCE ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESS OF PULMO-
NARY TUBERCULOSIS.

By A. P. DUTCHER, M. D., Enon Valley, Pennsylvania.

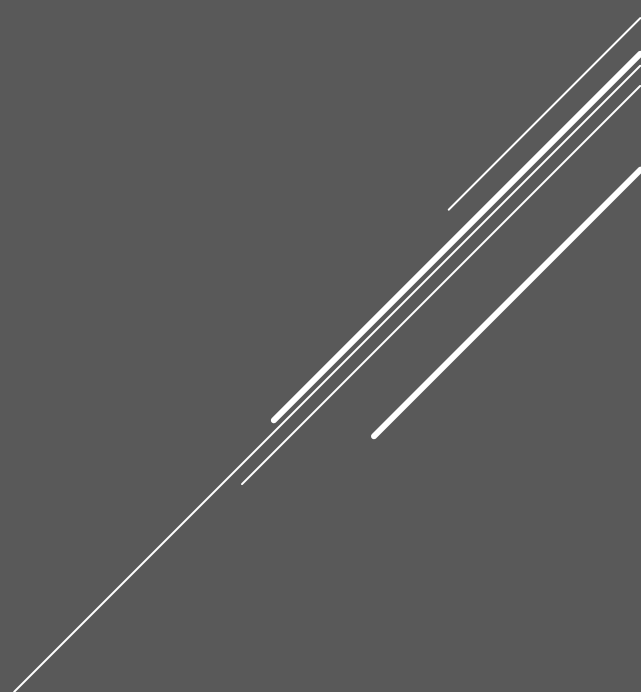
- ▶ Question d'importance capitale
- ▶ Opinions divergentes – peu de preuves « les convictions sur ce sujet dépendent d'observations personnelles plus que d'études statistiques »
- ▶ La constitution féminine vis-à-vis de la tuberculose est influencée par la grossesse
- ▶ Effet bénéfique ou maléfique (notamment en post-partum) de la grossesse sur la tuberculose
- ▶ Le projet d'enfant chez les femmes atteintes de tuberculose (pour ralentir le cours de la tuberculose ?)

BEAUCOUP EST DÉJÀ DIT EN 1863...

DANS QUELLES CIRCONSTANCES ?

Les radiations ionisantes

Les traitements antituberculeux



Les radiations ionisantes

- ▶ Dépistage ou symptôme de TB au cours de la grossesse (non connue ?)
- ▶ Dépistage d'ITL avant/pendant la grossesse (sujet contact, autres indications)
- ▶ La femme enceinte sujet contact

Les traitements antituberculeux

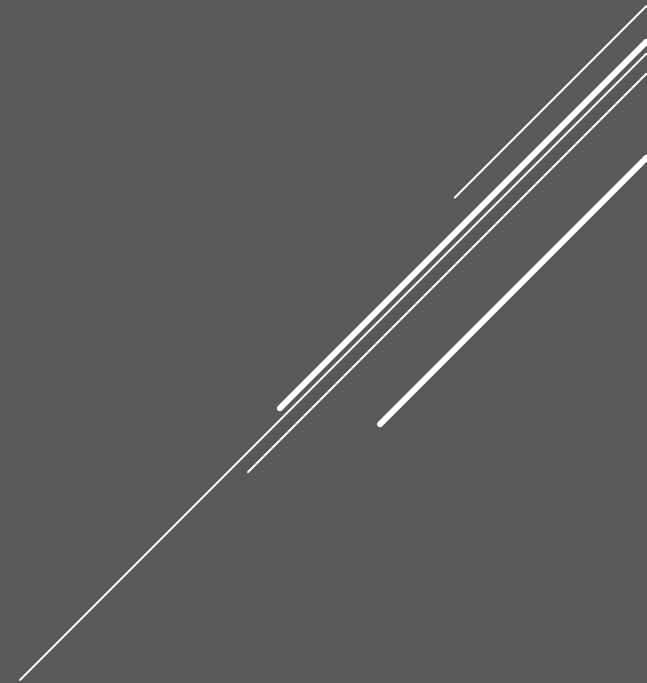
- ▶ Grossesse inattendue sous rifampicine et contraception orale
- ▶ Toxicité ou grossesse ? Le foie*, la psychose puerpérale ou INH ?
- ▶ La femme allaitante sous traitement (+ contagion)
- ▶ Les tuberculoses MDR/XDR
- ▶ (La femme enceinte avec des comorbidités dont VIH)
- ▶ (L'enfant né de mère atteinte de tuberculose ou d'ITL)
- ▶ *(Le diagnostic différentiel d'une hépatopathie pendant la grossesse (stéatose hépatique aiguë liée à la grossesse, syndrome hémolyse hépatique thrombopénie, hépatopathie pré-éclampsie)

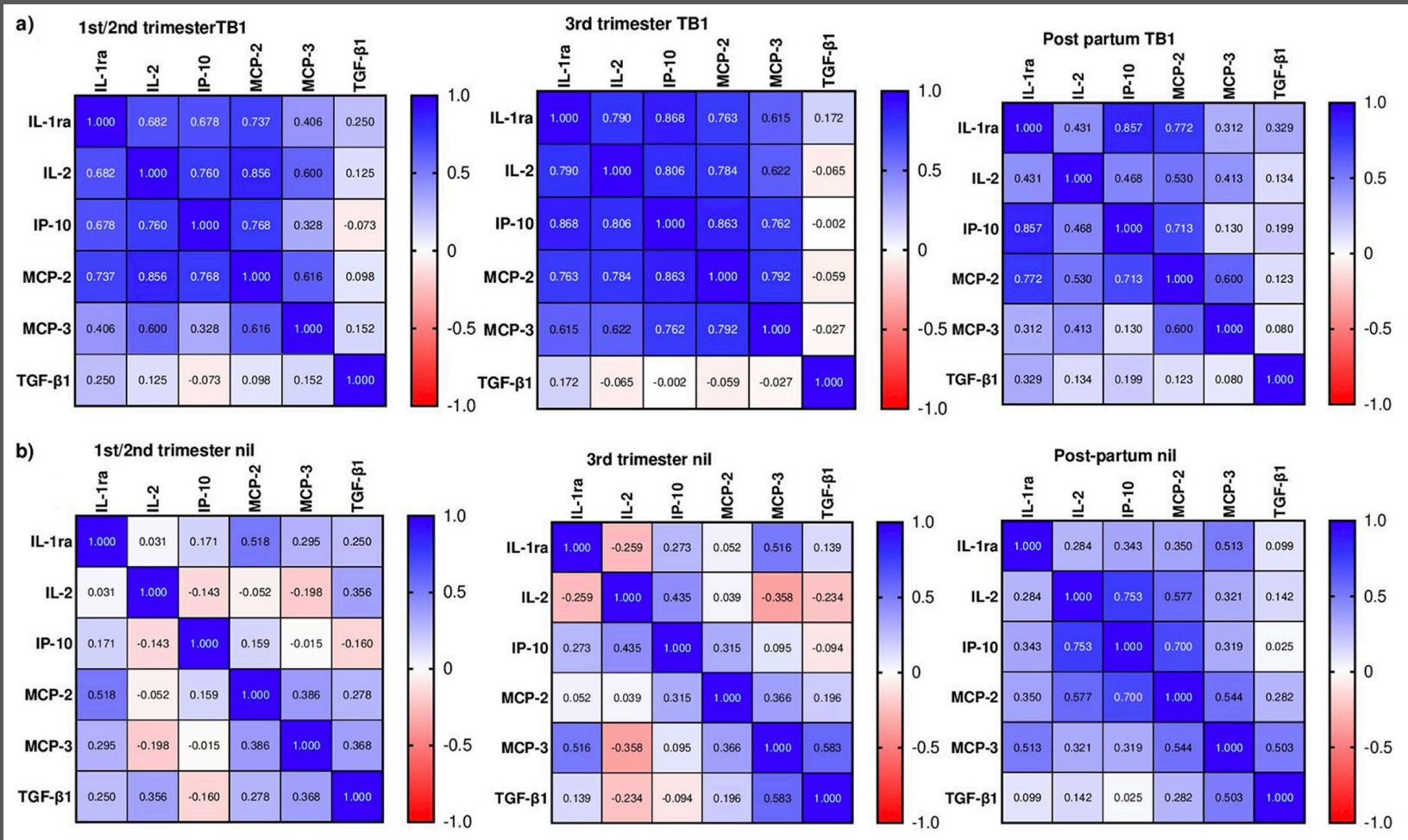
LES CIRCONSTANCES

QUELLES CONSÉQUENCES ?

L'immunité antituberculeuse est modifiée pendant la grossesse

Conséquences sur les ITL et la tuberculose sur la grossesse et l'enfant





Si ITL :

- IL2 et IP10 du 3^e trimestre > 1-2^e trimestre
- TGFβ inverse

PENDANT LA GROSSESSE, L'IMMUNITÉ ANTITUBERCULEUSE ÉVOLUE...

- ▶ Pas plus d'ITL si sujet contact. Influence sur la progression ITL → TB ? (plus de TB en post-partum ?)
- ▶ Pas de site de TB particulier, pas de retard à la négativation bactériologique, pas plus de rechutes
- ▶ Retard au diagnostic : pas de radio ; perte de poids masquée par la grossesse ; certains symptômes de TB = grossesse
- ▶ Gravité si miliaire ou neuroméningée
- ▶ Comorbidités (VIH, diabète gestationnel)
- ▶ Pré-éclampsie. Décès de la mère post-partum ↑ surtout si VIH+
- ▶ Prématurité (fausses couches), petit poids de naissance, détresse foetale, mortalité périnatale, TB congénitale
- ▶ TB des nouveau-nés acquise en post-natal

LES INTRICATIONS TB GROSSESSE

Mathad JS, Yadav S, Vaidyanathan A, Gupta A, LaCourse SM. Tuberculosis Infection in Pregnant People: Current Practices and Research Priorities. *Pathogens* 2022; 11.

Mahendru A, Gajjar K, Eddy J. Diagnosis and management of tuberculosis in pregnancy. *The Obstetrician and Gynecologist* 2010; 12: 163-111.

- ▶ 7 408 femmes, 12 443 grossesses (Suède)
- ▶ Analyse multivariée
- ▶ **Fausse couche** (adjusted Odds ratio [AOR] 1.90, 95% confidence interval [CI] 1.13-3.21, p=0.016), **preeclampsie sévère** (AOR 1.62, 95% CI 1.03-2.56, p=0.036), **petit poids de naissance** (<2500 grams; AOR 1.38, 95% CI 1.01-1.88, p=0.041) et **césarienne d'urgence** (AOR 1.28, 95% CI 1.02-1.63, p=0.033)

LE DÉPISTAGE DE LA TUBERCULOSE ANTÉNATAL CHEZ DES FEMMES À RISQUE

QUI EST CONCERNÉ ?

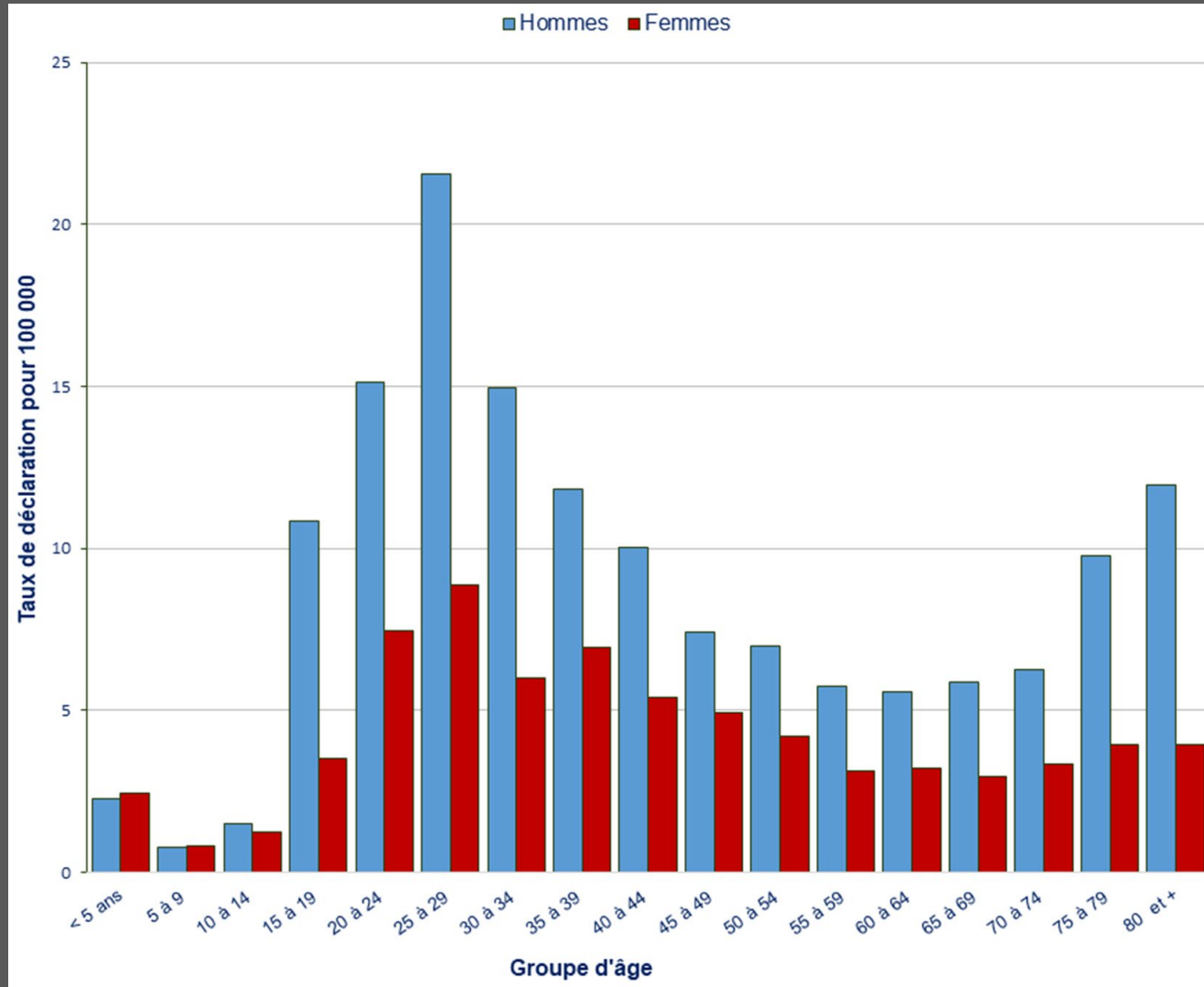
Les femmes en âge de procréer sont représentées parmi les patients atteints de tuberculose

Parmi les femmes en âge de procréer, une possible sur-incidence de la tuberculose si grossesse / hors grossesse

Les tuberculoses se déclarent pendant ou en post-partum

En cas d'ITL avant la grossesse, les tuberculoses se déclareraient plutôt pendant la grossesse

DISTRIBUTION PAR SEXE ET GROUPES D'ÂGE DES CAS DÉCLARÉS DE TUBERCULOSE MALADIE (FRANCE 2021)

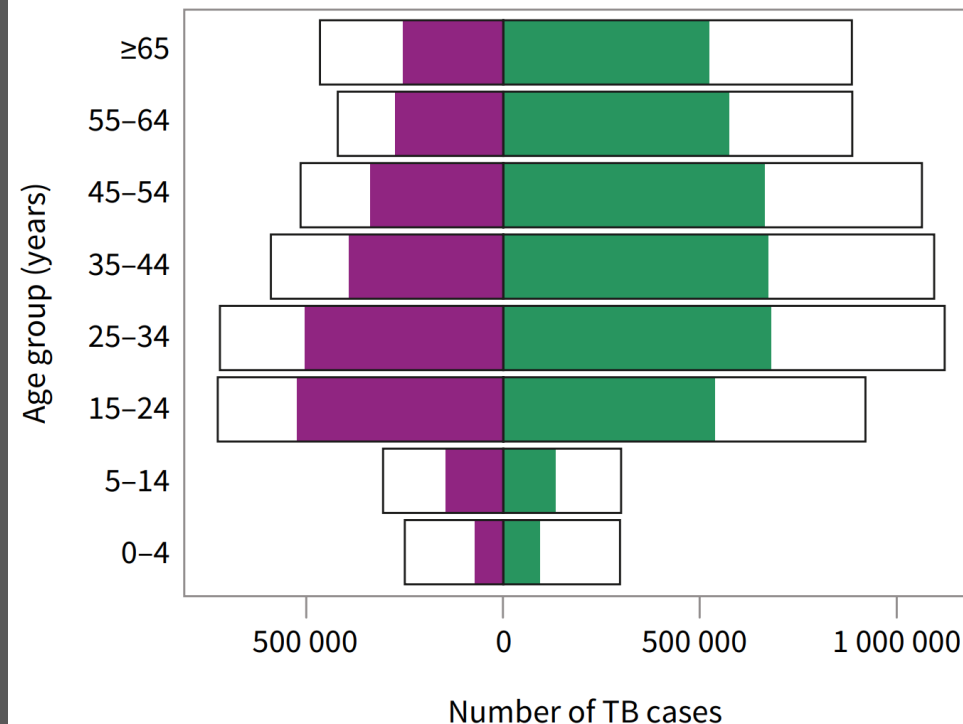


Source: remerciement à J-P Guthmann Santé Publique France

DISTRIBUTION PAR SEXE ET GROUPES D'ÂGE DES CAS DÉCLARÉS DE TUBERCULOSE MALADIE (MONDE, 2021)

200 000 tuberculoses chez des femmes enceintes en 2020

Global estimates of TB incidence (black outline) and case notifications of people newly diagnosed with TB disaggregated by age and sex (female in purple; male in green), 2021



Exposure period	TB cases	Time contributed person-years	IR (95% CI) per 100 000 person-years	IRR (95% CI)
Pregnancy	85	689 213	12.3 (9.9–15.3)	1.6 (1.5–1.7)
Postpartum	79	456 364	17.3 (13.7–21.6)	2.3 (2.2–2.4)
Time not pregnant or postpartum	1339	17 738 509	7.6 (7.2–8.0)	1.0 (reference)
Total	1503	18 884 086	8.0 (7.6–8.4)	–

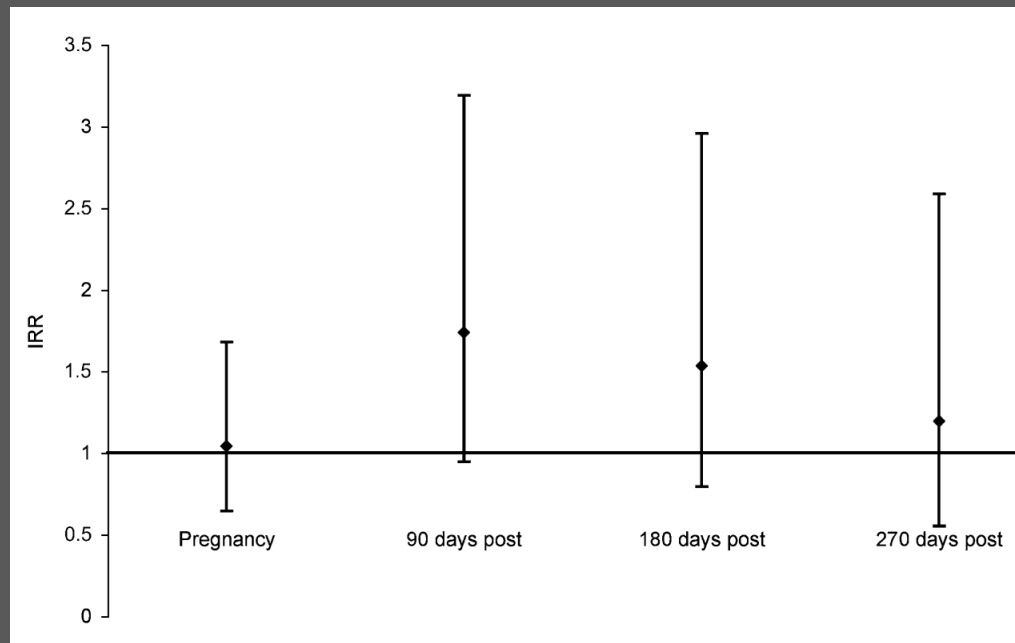
Values in bold are statistically significant.

UNE SUR-INCIDENCE PENDANT LA GROSSESSE ET EN POST-PARTUM

Suède 2008-2013
649 342 femmes enceintes
553 TB
Majorité femmes de pays de forte incidence

1. Jonsson J, Kuhlmann-Berenzon S, Berggren I, Bruchfeld J. Increased risk of active tuberculosis during pregnancy and postpartum: a register-based cohort study in Sweden. *Eur Respir J* 2020; 55.

	TB Events (n)	Person-Years	IR	95% CI (IR)	IRR	95% CI (IRR)	P Value	LR Test
Outside of pregnancy*	133	1,459,203	9.11	7.63–10.8	1.00	Reference category		
During pregnancy	22	171,765	12.81	8.03–19.39	1.29	0.82–2.03	0.3	
6 mo postpregnancy	22	114,866	19.15	12–29	1.95	1.24–3.07	0.004	0.007
BCG vaccination	16	286,571	5.58	3.19–9.07	0.58	0.34–0.98	0.04	0.003



Royaume-Uni 1996-2008

192 801 grossesses

Suivi 9,1 années

177 TB

- 22 pendant (12,8/100 000 PA)

- 22 dans les 6 mois post-partum (19,2)

Ratio ajusté d'incidence/hors grossesse 1,95 (1,24-3,07)

UNE SUR-INCIDENCE DE TUBERCULOSE APRÈS (PENDANT) LA GROSSESSE (OU RETARD DIAGNOSTIQUE ?)

- ▶ Etude multicentrique Europe et USA (13 hôpitaux)
- ▶ 15 217 tuberculoses dont 224 pendant grossesse ou post-partum
- ▶ 103 tuberculoses diagnostiquée en **post-partum** contre 68 pendant la grossesse ($\chi^2 = 25.1, P < 0.001$)

LE DIAGNOSTIC DE TUBERCULOSE EST PLUS SOUVENT PORTÉ APRÈS L'ACCOUCHEMENT

- ▶ On détecte une ITL par IDR chez **4,2-50% (selon pays d'origine)** médiane 15% - par TDIG chez 2-22% (médiane 11,4%)
- ▶ La **grossesse n'influence pas le résultat des IDR** (USA) quoique les LC CD4+ ↓ et T-reg+ ↑ (USA) mais anergie au cours de la grossesse ↓ (USA)
- ▶ Le **stade de la grossesse n'influence pas le résultat des TDIG** (USA) – discuté car réponse IFN ↓ jusqu'à l'accouchement
- ▶ La concordance IDR/TDIG est meilleure chez les femmes enceintes (USA) – bonne concordance IDR/TDIG pendant la grossesse (USA) – mais autre étude discordantes (USA)
- ▶ **L'adhésion au dépistage des ITL** chez les femmes enceintes VIH+ est élevée (USA), meilleure si TDIG USA)
- ▶ La prévalence des IDR+ est associée au pays d'origine (USA)
- ▶ **Si IDR+, l'acceptation de la radiographie thoracique est élevée** (USA)
- ▶ **Complétion du traitement des ITL en post-partum faible** (18%), améliorée si le même médecin pendant et après grossesse (USA)
- ▶ Complétion du traitement des ITL **améliorée par un programme spécifique** (Suède)

13 ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES D'ITL ET GROSSESSE EN PAYS DE FAIBLE INCIDENCE

- ▶ 3 cohort studies, 2 case-control studies, and 17 cross-sectional studies
- ▶ incidence of active TB was significantly increased **during the 180 days postpartum** (Incidence rate ratio, 1.95 (95% CI 1.24-3.07)).
- ▶ high level of **adherence with both skin testing** (between 90-100%) and **chest radiography** (93-100%).
- ▶ proportion of women who attended **follow-up visits** after positive tuberculin tests varied from 14 to 69%
- ▶ 5 to 42% of those who attended follow-up visits **completed** a minimum of 6 months of isoniazid treatment

ADHÉSION AU DÉPISTAGE ET AU TRAITEMENT DES ITL : UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE

- ▶ 7638 femmes, 30,8 ans +/- 5,6 ans, tests QF prénatal
- ▶ Origines 51% Asie et 40% Afrique ; autres. En Suède depuis 4,2 ans (1,6-8,5)
- ▶ 44 VIH+ (9 ITL), pas de tuberculose
- ▶ 1424 ITL (18,6%)
- ▶ ITL associée à âge à l'immigration et origine (Afrique 27% ITL)
- ▶ **16 tuberculoses (14 pulmonaires) = 1% des ITL et 89 femmes ITL → 1 TB**
- ▶ **OR pour TB si QF+ (30,8 ; 7,0-136)**
- ▶ **10 pendant la grossesse (taux de progression si QF+ 7,8/1000 PA)**
- ▶ **Toutes QF+ si TB pendant grossesse ou post-partum**
- ▶ **Si traitement préventif suivi 100% et efficace 70% → 127 femmes à traiter pour éviter 1 cas de TB**

SI ITL, QUEL PRONOSTIC ?

COHORTE SUÉDOISE FEMMES NÉES À L'ÉTRANGER

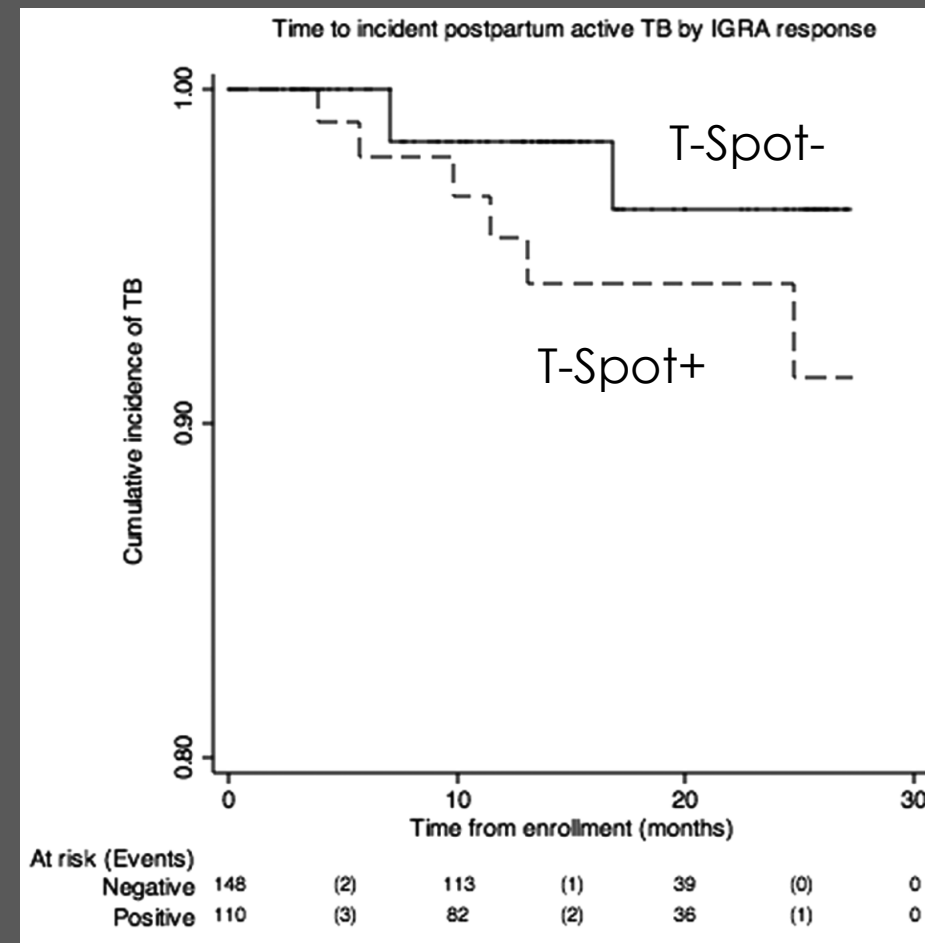
Table 3. Characteristics and Details of Tuberculosis Disease Cases Among People Screened for Tuberculosis Infection During Antenatal Care, 2014–2018

Country of Birth	Years in Sweden	Age, y	TB Manifestation	Time of TB Diagnosis in Relation to Pregnancy
Previous TBI				
Africa (NS)	2	29	Pulmonary	During pregnancy
Africa (NS)	1	36	Pulmonary	1 wk postpartum
Burundi	10	35	Pulmonary ^a	During pregnancy
Eritrea	2	24	Pulmonary	During pregnancy
Eritrea	2	28	Pleuritis	During pregnancy
Ethiopia	1	29	Pulmonary	During pregnancy
Somalia	9	27	Lymphadenitis	During pregnancy
Somalia	<1	26	Pulmonary	During pregnancy
Somalia	4	26	Pulmonary	2 mo postpartum
Morocco	7	31	Lymphadenitis ^a	1 mo postpartum
Afghanistan	1	22	Pulmonary	3 mo postpartum
India	1	26	Pulmonary	During pregnancy
Mongolia	5	33	Pulmonary	During pregnancy
Nepal	6	33	Pulmonary	During pregnancy
No previous TBI				
Somalia	3	30	Pulmonary	3 y after delivery
Somalia	4	17	Pulmonary	7 mo after delivery

COHORTE SUÉDOISE FEMMES NÉES À L'ÉTRANGER

1. Batshake Y, Wallis J, Winqvist N, Bjorkman P. Tuberculosis Infection and Disease Among Pregnant People Living in Sweden With Origin in Tuberculosis-Endemic Countries. *Open forum infectious diseases* 2023; 10: ofad353.

- ▶ Kenya, T-Spot pendant la grossesse, suivies dans les 2 ans du post-partum
- ▶ 281 femmes VIH+, 120 T-Spot + (42,7%)
- ▶ Ratio de risque ajusté de **TB** aux CD4 (HR) 4,25 (1,1-18,0)
- ▶ Ratio de risque ajusté de **mortalité** si CD4 < 250/mm³ 3,5 (1,02-12,1)
- ▶ Ratio de risque ajusté de **tuberculose** ou de **mortalité de l'enfant** 3 (1,0-8,9)



LES ITL CHEZ LA FEMME ENCEINTE VIH+

1. Jonnalagadda S, Lohman Payne B, Brown E, Wamalwa D, Maleche Obimbo E, Majiwa M, Farquhar C, Otieno P, Mbori-Ngacha D, John-Stewart G. Latent tuberculosis detection by interferon gamma release assay during pregnancy predicts active tuberculosis and mortality in human immunodeficiency virus type 1-infected women and their children. *J Infect Dis* 2010; 202: 1826-1835.

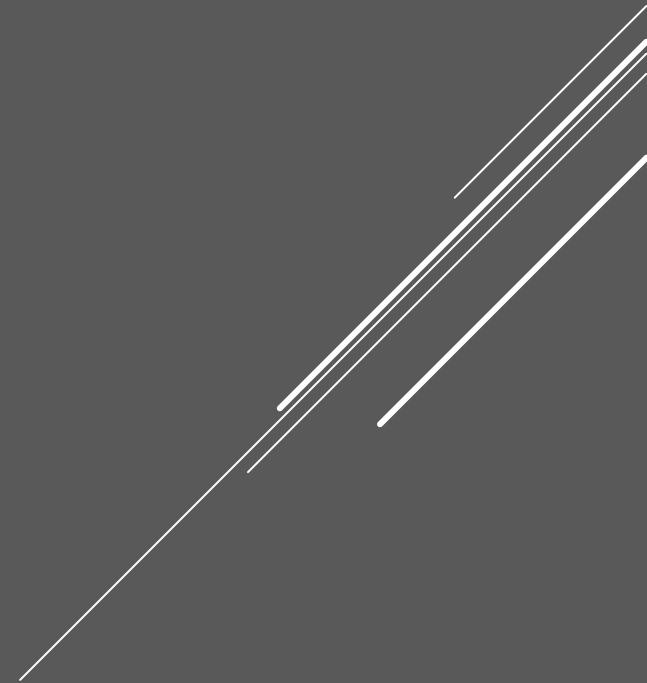
LES RAYONNEMENTS IONISANTS

Les symptômes de tuberculose ressemblent à certaines manifestations de la grossesse

La radiographie peut dépister des tuberculoses même chez les asymptomatiques

Le CRAT est rassurant (radio standard et TDM thoraciques)

La dose à l'utérus est très faible → conséquences prévisibles



- ▶ Toux 74%
- ▶ Perte de poids (ou pas d'accroissement) 41%
- ▶ Fièvre, asthénie 30%
- ▶ Hémoptysies 19%
- ▶ **Asymptomatiques radio anormale 20%**

LES SYMPTÔMES DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE PENDANT LA GROSSESSE

- ▶ **Radiographie thoracique** : (utérus en dehors du faisceau de rayonnement) : on peut effectuer l'examen de radiodiagnostic prévu (avec un tablier de plomb si possible)
- ▶ **Angioscanner thoracique** :
 - ▶ la réalisation d'un angioscanner thoracique est possible quel que soit le terme de la grossesse (avec de principe un tablier de plomb si possible).
 - ▶ **allaitement** : Un angioscanner thoracique peut être réalisé chez une femme qui allaite. L'utilisation d'un produit de contraste iodé hydrosoluble est possible, quel que soit le terme de la grossesse et la voie d'administration. Pour le iohexol (Omnipaque®) ou le iodixanol (Visipaque®), il n'est pas nécessaire de suspendre l'allaitement. Pour les autres produits de contraste iodés hydrosolubles, en l'absence de donnée on proposera de suspendre l'allaitement pendant 4h après l'injection (2 demi-vies d'élimination plasmatique). Ceci peut être reconsidéré en cas d'insuffisance rénale maternelle ou néonatale.

QUE NOUS DIT LE CRAT ?

IMAGERIE ET RADIOPROTECTION

Les examens en pneumologie n'exposent pas directement l'utérus (ni les ovaires)

Les effets sur l'enfant *in utero*

Semaines 1-4 de gestation

- effet létal ≥ 150 mGy (pas de malformation chez survivants)

Semaines 4-8 de gestation

- malformations ou retard de croissance > 200 mGy

Semaines 8-15 de gestation

- retard de croissance ou mental, microcéphalie ≥ 350 mGy (baisse du QI possible)

Semaines 16-terme

- retard de croissance ou microcéphalie > 1500 mGy (baisse du QI possible), pas de malformation

Les doses en imagerie thoracique

Radiographie standard

• $< 0,01$ mGy

Radiographie du rachis dorsal

• $< 0,01$ mGy

TDM thoracique

• $0,1 - 1$ mGy

TEP-TDM

• $8 - 16$ mGy

Scintigraphie pulmonaire (perfusion)

• $0,1 - 0,4$ mGy

TABLE Typical fetal doses and risks of childhood cancer for some common diagnostic medical exposures

Examination		Typical fetal dose range (mGy)*	Risk of childhood cancer per examination
X-ray	Skull		
X-ray	Teeth		
X-ray	Chest		
X-ray	Thoracic spine		
X-ray	Breast (mammography)	0.001–0.01	< 1 in 1,000,000
X-ray CT	Head and/or neck		
⁵¹ Cr	GFR measurement		
^{81m} Kr	Lung ventilation scan		
X-ray CT	Pulmonary angiogram		1 in 1,000,000
^{99m} Tc	Lung ventilation scan (Technegas)	0.01–0.1	to 1 in 100,000

RISQUE DE CANCER CHEZ L'ENFANT (NATUREL = 1/500)

<5 mGy

Table 6

Follow-up of adults with solid cancers in Hiroshima and Nagasaki, who were children at the time of detonation of the atomic bombs in 1945

Dose in Sv (rad)	No. of Patients	No. of Cancers	Person-Years	Percentage of Cancers
<0.005 (<0.5)	8549	318	247,744	3.7
0.005–<0.1 (0.5–10)	4528	173	134,621	3.8
0.1–<0.2 (10–<20)	853	38	25,802	4.4
0.2–<0.5 (20–<50)	859	51	25,722	5.9
0.5–<1.0 (50–<100)	325	21	9522	6.5
>1	274	48	7620	17.5
Total	15,388	649	451,031	4.2

Data from Preston DL, Cullings H, Suyama A, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. J Natl Cancer Inst 2008;100:428–36.

LE RISQUE DE CANCER

Brent R. The pulmonologist role in caring for pregnant women with regard to the reproductive risks of diagnostic radiological studies or radiation therapy. *Clin Chest Med* 2011; 32: 33-42



LES TRAITEMENTS ANTITUBERCULEUX, POSSIBLES ET QUAND ?

Les RCP, le dictionnaire Vidal est ambigu

- ▶ **Isoniazide*** : **si besoin**. Aucun effet malformatif ou foetotoxique, associer à Vit B6 chez la mère. **Allaitement déconseillé**.
- ▶ **Rifampicine*** : **en l'absence d'alternative thérapeutique**. Aucun effet malformatif ou foetotoxique. Associer à **vitamine K** (mère et enfant à la naissance). **Suspension de l'allaitement** à envisager.
- ▶ **Ethambutol*** : **si nécessaire**. Aucun effet malformatif ou foetotoxique. Préférable de **ne pas allaiter**.
- ▶ **Pyrazinamide*** : **si les risques potentiels pour la patiente l'emportent** sur les risques potentiels chez le fœtus. **Allaitement contre-indiqué**.
- ▶ **Moxifloxacine*** : **ne doit pas** être utilisée chez la femme enceinte. **Allaitement contre-indiqué**.
- ▶ **Bédaquiline** : **à éviter par précaution** pendant la grossesse sauf si bénéfique > risque. **Allaitement** : « une décision doit être prise » de s'abstenir/arrêter **selon bénéfique /risque**
- ▶ **Pyridoxine*** : **préférable de ne pas utiliser** ce médicament pendant la grossesse. **Allaitement à éviter**.

QUE NOUS DIT LE DICTIONNAIRE
VIDAL (RCP ANSM*) ?

TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

Le CRAT est rassurant pour les antibiotiques de première ligne

Les CDC sont rassurants pour les antibiotiques de première ligne

Les experts internationaux de l'UICTMR sont rassurants pour les antibiotiques de première ligne

Il y a des contre-indications pour certains autres antibiotiques

La toxicité hépatique des antituberculeux serait majorée pendant la grossesse

Distinguer grossesse d'allaitement pour certains antibiotiques

- ▶ **Isoniazide** : L'isoniazide peut être poursuivi dans la perspective d'une grossesse. Il est possible d'utiliser l'isoniazide quel que soit le terme de la grossesse. L'administration de vitamine B6 (pyridoxine) est recommandée à la dose de 50 mg/j pendant la durée du traitement. Allaitement : l'utilisation de l'isoniazide est possible en cours d'allaitement.
- ▶ **Rifampicine** : la rifampicine peut être poursuivie dans la perspective d'une grossesse. Si la rifampicine est poursuivie jusqu'à l'accouchement : prévoir la prescription de vitamine K1 à la mère à la posologie de 10 mg/j par voie orale pendant les 15 derniers jours de grossesse. Administrer au nouveau-né en salle de travail 1 mg IM ou IV lente de vitamine K1 : posologie d'enfant à risque hémorragique majoré (ANSM septembre 2014) (cf. Etat des connaissances). Allaitement : Au vu de ces données, l'utilisation de la rifampicine est possible en cours d'allaitement.
- ▶ **Ethambutol** : l'éthambutol peut être poursuivi dans la perspective d'une grossesse. Il est possible d'utiliser l'éthambutol quel que soit le terme de la grossesse. La décision d'allaiter sous éthambutol sera prise au cas par cas en tenant compte de l'ensemble de ces données ainsi que de la durée prévue du traitement, de l'association à d'autres antituberculeux et de l'état de l'enfant.
- ▶ **Pyrazinamide** : la pyrazinamide peut être poursuivie dans la perspective d'une grossesse. Il est possible d'utiliser la pyrazinamide quel que soit le terme de la grossesse. La décision d'allaiter sous pyrazinamide sera prise au cas par cas.
- ▶ **Moxifloxacin** : la moxifloxacin pourra être poursuivie selon le schéma thérapeutique prévu. Allaitement non recommandé.

QUE NOUS DIT LE CRAT ?

« CHEZ LA FEMME ENCEINTE, LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE DOIT ÊTRE IDENTIQUE AU SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE HORS GROSSESSE »

NB Sur Thériaque, RIEN

- ▶ Bacilles sensibles
- ▶ Préférer une trithérapie **sans pyrazinamide** (9 mois)
- ▶ Coloration orange du lait possible sous rifampicine
- ▶ **Allaitement autorisé** sous antibiotiques de première ligne
- ▶ Sont **contre-indiqués** : streptomycine, amikacine, kanamycine, capréomycine, fluoroquinolones

LES RECOMMANDATIONS DES CDC POUR LA TUBERCULOSE PENDANT LA GROSSESSE

- ▶ Bacilles sensibles : **traitement quadruple standard**
- ▶ INH-R RMP-S :
 - ▶ rifampicine, ethambutol, pyrazinamide 6 mois
 - ▶ ou rifampicine, ethambutol, pyrazinamide et **levofloxacin** (**malgré levofloxacin pas formellement CI**) 6 mois
- ▶ Pharmacovigilance

Multidrug-resistant TB (MDR-TB)	Longer MDR-TB regimen ^b	Amikacin, streptomycin, prothionamide and ethionamide are contraindicated during pregnancy, so this regimen should be individualized to include medicines with the best safety profile. The safety of bedaquiline in pregnancy is not well known.
	Shorter all-oral bedaquiline-containing regimen ^a	Because it includes ethionamide (which is contraindicated in pregnancy), this regimen is not currently recommended for treating pregnant women (13).
Pre-extensively drug-resistant TB (pre-XDR-TB)	Bedaquiline, pretomanid and linezolid (BPaL) regimen	There are no data on pregnant women for this regimen so no recommendations can be made. An individualized regimen should be designed that includes medicines that have the best safety profile. Women on this regimen should not breastfeed (4,8).

TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE CHEZ LA FEMME ENCEINTE (OMS)

- ▶ Attention aux femmes à risque de tuberculose (tester pour le VIH) pendant et après la grossesse
- ▶ Détection par symptômes (moins spécifiques), ne pas écarter le diagnostic de TB si immunodiagnostic négatif, **faire radio thoracique si suspicion** (protection abdominale) +/- analyse d'expectoration
- ▶ **Dépistage de grossesse avant le traitement de la tuberculose** et vigilance pendant
- ▶ Les traitements :
 - ▶ Isoniazide + vit B6
 - ▶ Rifampicine + vit K mère et enfant à accouchement
 - ▶ Ethambutol
 - ▶ Pyrazinamide surveillance des transaminases et des symptômes hépatiques
 - ▶ Moxifloxaciné probablement sans danger surveillance ECG
 - ▶ Rifapentine probablement sans danger (données limitées)

RECOMMANDATIONS D'UN GROUPE D'EXPERTS INTERNATIONAUX

Table 3

Adverse events and temporary drug withdrawal in pregnant patients and non-pregnant controls with anti-tuberculosis treatment.

	Pregnant (n = 40)	Non- pregnant (n = 95)	P-value ^a
Reported adverse events (%) ^b	25 (63)	56 (59)	ns
Transaminases elevated twice above upper level of normal (%)	20 (50)	18 (19)	0.001
Transaminases elevated five times above upper level of normal (%)	16 (40)	6 (6)	< 0.001
Temporary drug withdrawal due to elevated transaminases (%) ^c	16 (40)	9 (10)	<0.001
Temporary drug withdrawal due to adverse events other than hepatotoxicity (%) ^d	0	3 (3)	ns
Median time of temporary drug withdrawal in weeks (range)	6 (2–18)	4 (1–17)	ns

Suède 1992 – 2017

Etude rétrospective femmes sous **traitement de TB**

135 femmes (40 enceintes)

Traitements non sdd = 5 (quinolone, aminoside)

Tox hépatique* 40% si grossesse contre 6%

1 décès par toxicité hépatique

*Transaminases = 5xN

LA TOXICITÉ HÉPATIQUE SEMBLE MAJORÉE PENDANT LA GROSSESSE

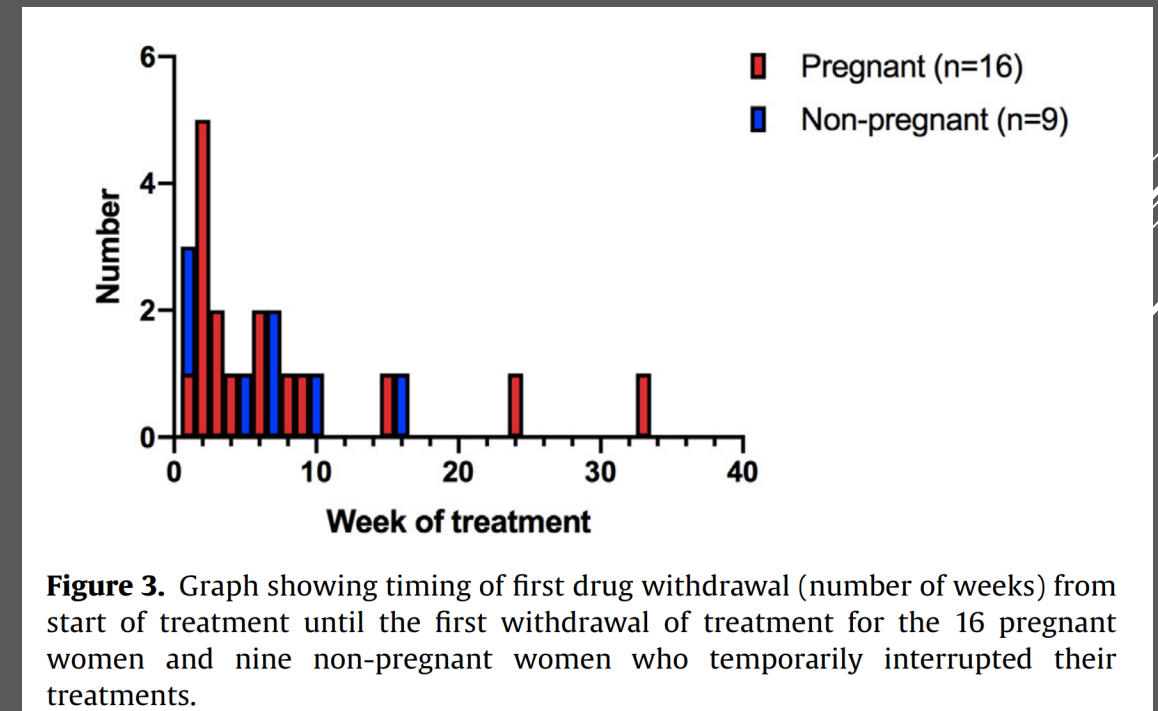


Figure 3. Graph showing timing of first drug withdrawal (number of weeks) from start of treatment until the first withdrawal of treatment for the 16 pregnant women and nine non-pregnant women who temporarily interrupted their treatments.

Isoniazide	Rifampicine	Rifapentine	Pyrazinamide	Ethambutol	Moxifloxacin	Bedaquiline	Linezolid	Clofazimine	Cycloserone	Delamanid	Amikacine	Ethionamide	PAS	Imipenem	Pretonamide
+&	+	+	+	+	+	+/-**	+	+	+	+/-*	-	-***	+	+/-***	-

*Pas d'étude de concentration humaine dans le lait

**Fortes concentrations dans le lait

*** Toxicité attendue chez l'enfant

& + pyridoxine mère et enfant (Loto, *Journal of Pregnancy* 2012)

RECOMMANDATIONS D'UN GROUPE D'EXPERTS INTERNATIONAUX - ALLAITEMENT

TRAITEMENT DES TUBERCULOSES MDR

L'OMS contre-indique certains antibiotiques mais autorise la bédaquiline
Le groupe d'experts de l'UICMR envisage les antibiotiques du groupe A, groupe B et certains du groupe C sous réserve de surveillances adaptées (autres contre-indiqués)

Le groupe d'experts de Médecins sans frontières envisage les antibiotiques du groupe A, groupe B et certains du groupe C sous réserve de surveillances adaptées (autres contre-indiqués)

Non expertisé par le CRAT

Avis CNR ou RCP régionales

++++

- ▶ Sont **contre-indiqués: éthionamide, aminosides**
- ▶ **Bédaquiline pas de conséquence** hormis petit poids de naissance, pas d'études sur allaitement (non recommandé)
- ▶ Pharmacovigilance, avis CNR

LA RECOMMANDATION DE L'OMS POUR LES TRAITEMENTS DES TB MDR (2020)

- ▶ Traitement des tuberculoses MDR
- ▶ Antibiotiques groupe A
 - ▶ **Bédaquiline probablement sûr** (petites cohortes) surveiller ECG et croissance foetale
 - ▶ **Fquinolones probablement sûr** (petites cohortes) surveiller ECG et croissance foetale
 - ▶ **Linézolide probablement sûr** (petites cohortes) surveiller NFS acuité visuelle neuropathie
- ▶ Antibiotiques groupe B
 - ▶ **Clofazimine Bédaquiline probablement sûr** (petites cohortes) surveiller ECG et pigmentation
 - ▶ **Cycloserine/teridizone probablement sûr** (petites cohortes) surveiller ECG et neuropsychiatrique
- ▶ Antibiotiques groupe C
 - ▶ **Delamanide probablement sûr** (très petites cohortes) surveiller ECG
 - ▶ **Amikacine contre-indiquée** (sauf si risque vital et pas d'autre option)
 - ▶ **Ethionamide + folates thiamine Vit B6, à éviter** surveillance TSH vomissements
 - ▶ **PAS à éviter** surveiller TSH vomissements
 - ▶ **Pretomanide pas de recommandation** préférer delamanide
 - ▶ Autres

RECOMMANDATIONS D'UN GROUPE D'EXPERTS INTERNATIONAUX TRAITEMENT MDR (2023)

	Ethionamide	Amikacine	Cycloserine	Fluoroquinolones	Bédaquiline	Délamanide	Linézolide	Clofazimine	Prétomanide
Grossesse	CI	CI	CI	Prudence	Prudence	Prudence	Prudence	Prudence	Prudence
Allaitement	CI	Possible	Possible	À éviter	A éviter	A éviter	A éviter	A éviter	Prudence

Rappel:

Schéma court 6 mois de bédaquiline prétomanide linézolide moxifloxacine

Schéma court 9 mois de bédaquiline, lévofloxacine clofazimine pyrazinamide éthambutol isoniazide

H linézolide₂ 4-6 mois puis lévofloxacine clofazimine pyrazinamide éthambutol 5 mois

Schéma long 18 mois bédaquiline linézolide moxifloxacine (Groupe A) + 1 groupe B (clofazimine cycloserine) ou +/- groupe C (délamanide amikacine PAS...)

LA RECOMMANDATION DE MSF DANS LA TUBERCULOSE MDR (2022)

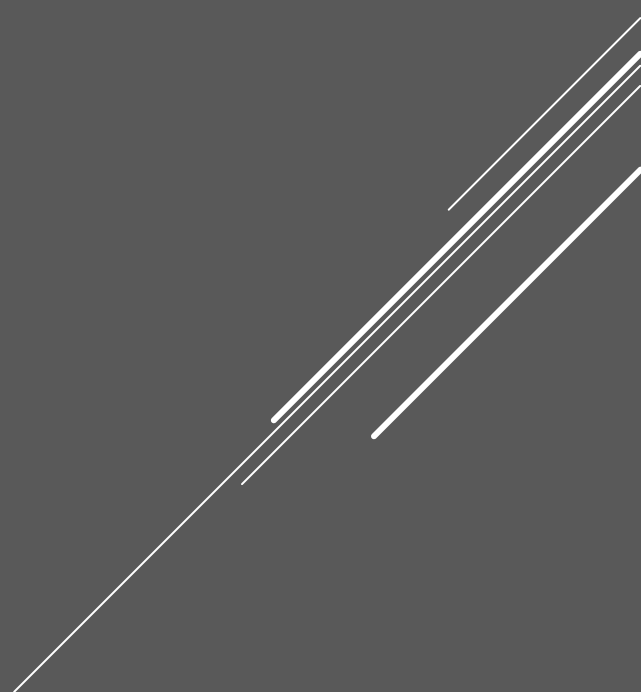
LE TRAITEMENT DES ITL

Les CDC autorisent le traitement des ITL (bacilles sensibles) avec Vit B6 plutôt 2-3 mois après l'accouchement (pendant la grossesse si ITL récente sujet contact)

L'OMS recommande le traitement des ITL pendant la grossesse

La toxicité des antituberculeux en traitement d'ITL pendant la grossesse est débattue (études contradictoires)

Le pour et le contre...



- ▶ Tester si risque particulier (IDR>QF)
- ▶ Si test + → radio thorax avec protection (éliminer une tuberculose)
- ▶ Isoniazide et rifampicine permis, ajouter vit B6 – allaitement autorisé (rifampicine → lait orangé ; ne suffit pas à traiter une ITL du NNE)
- ▶ Ne pas utiliser la rifapentine
- ▶ Commencer 2-3 mois après l'accouchement (hépatotoxicité), sauf si risque particulier (sujet contact récent)

LA RECOMMANDATION DES CDC POUR LES ITL (2020)

- ▶ Tester si risque d'ITL (IDR ou TDIG). Tester et traiter toutes les femmes VIH+ ITL+
- ▶ Si test+ → radio thorax
- ▶ Isoniazide et rifampicine permis + vitamine B6
- ▶ Surveillance des test hépatiques
- ▶ Ne pas différer après la grossesse
- ▶ Allaitement permis (+ vitamine B6)
- ▶ NB Pas d'avortement spontané ni malformation sur grossesse sous rifapentine-INH mais études imitées,
- ▶ Si CI MDR : éthambutol permis. Vigilance sur FQ. Ethionamide contre-indiquée. Information et pharmacovigilance. Avis CNR mycobactéries +++

LA RECOMMANDATION DE L'OMS POUR LES ITL (2020)

- ▶ Espagne (années 1971-1982)
- ▶ 3681 femmes traitées pour ITL par INH pendant ou post-partum
- ▶ 5 hépatites (1 pour 1000 – 736 traitements pour constater 1 hépatite) et 2 décès (0,5 pour mille – 1840 traitements pour provoquer 1 décès)
- ▶ 3948 femmes non gravides traitées par INH pour ITL
- ▶ 10 hépatites (70 pour mille – 14 traitements pour constater 1 hépatite)
- ▶ Différence en toxicités/1000 femmes années : x2,5 si grossesse (non significatif)
- ▶ Rappel étude suédoise : **si traitement préventif suivi 100% et efficace 70% → 127 femmes à traiter pour éviter 1 cas de TB** (Batshake Y et al, *Open forum infectious diseases* 2023; 10: ofad353).

Table 2. Cases of isoniazid hepatitis and case rates for two study groups of reproductive age women, by age group

Age group (years)	Women-years on INH	Cases	Crude case rate ¹
Prenatal clinic patients 1981–82			
15–34	1,171	3	2.6
35–44	88	2	22.7
Public Health Service study, 1971–72			
15–34	1,727	1	0.6
35–44	1,035	9	8.7

¹Per 1,000 woman-years of treatment.

TOXICITÉ PENDANT LA GROSSESSE

1. Franks AL, Binkin NJ, Snider DE, Jr., Rokaw WM, Becker S. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients.
 2. *Public Health Rep* 1989; 104: 151-155.

- ▶ Essai de non-infériorité contre placebo double aveugle multicentrique – 956 femmes
 - ▶ Traitement pendant grossesse
 - ▶ Traitement dans post-partum (différé à 12 semaines)
- ▶ Critères : composite d'événements indésirables de grade ≥ 3 pendant la grossesse ou sortie de l'essai pour toxicité
- ▶ Traitement pendant la grossesse : toxicité 15,1% - 2 décès – 3 TB
- ▶ Traitement post-partum : toxicité 15,2% (NS) – 4 décès (NS) – 3 TB (NS)
- ▶ Tous décès en post-partum, 4 par insuffisance hépatique dont 2 traitées par INH (1 dans chaque groupe)
- ▶ **Indice composite plus fréquent si INH pendant la grossesse** (23,6% contre 17,0%, IC 0,8-1,19 mais **pas de différence de toxicités**)

ISONIAZIDE EN TRAITEMENT D'ITL CHEZ LES FEMMES ENCEINTES VIH+

1. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S, Chipato T, Vhembo T, Stranix-Chibanda L, Onyango-Makumbi C, Masheto GR, Violari A, Mmbaga BT, Aurpibul L, Bhosale R, Mave V, Rouzier V, Hesseling A, Shin K, Zimmer B, Costello D, Sterling TR, Chakhtoura N, Jean-Philippe P, Weinberg A, Team IPTAS. Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *N Engl J Med* 2019; 381: 1333-1346.

- ▶ **12-dose once-weekly isoniazid (H, 900 mg) plus rifapentine (P, 900 mg) (3HP)**
- ▶ Of 126 pregnancies (125 participants) that occurred during treatment or follow-up, 87 were exposed to study drugs
- ▶ fetal loss was reported for 4/31 (13%) and 8/56 (14%), 3HP and 9H, respectively (difference, 13% - 14% = -1%; 95% confidence interval = -17% to +18%) and congenital anomalies in 0/20 and 2/41 (5%) live births, 3HP and 9H, respectively (difference, 0% - 5% = -5%; 95% confidence interval = -18% to +16%). All fetal losses occurred in pregnancies of less than 20 weeks. Of the total 126 pregnancies, fetal loss was reported in 8/54 (15%) and 9/72 (13%), 3HP and 9H, respectively; and congenital anomalies in 1/37 (3%) and 2/56 (4%) live births, 3HP and 9H, respectively. **The overall proportion of fetal loss (17/126 [13%]) and anomalies (3/93 [3%]) were similar to those estimated for the United States, 17% and 3%, respectively.**
- ▶ there was no unexpected fetal loss or congenital anomalies

L'ESSAI PREVENT TB : PAS DE DIFFÉRENCE

▶ **Le pour → différer :**

- ▶ Femmes VIH+ : **score agrégé de complications** > si traitement pendant que >12 mois après accouchement (Gupta A, et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant and postpartum women. N Engl J Med 2019;381(14):1333–1346).
- ▶ Même cohorte nouvel essai : si INH donné pendant le premier trimestre, **↑ enfants mort-nés** (Gupta A, et al. Adverse pregnancy outcomes among HIV infected women exposed to isoniazid preventive therapy in the BRIEF-TB trial. Presentation at the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2021, March 6–10, virtual meeting).

▶ **Le contre → ne pas différer :**

- ▶ La majorité des TB chez des femmes à Immunodiagnostic+ avant la grossesse **survient pendant la grossesse** (Batshake Y et al. Tuberculosis Infection and Disease Among Pregnant People Living in Sweden With Origin in Tuberculosis-Endemic Countries. Open forum infectious diseases 2023; 10: ofad353)
- ▶ Une méta-analyse des usages d'INH pendant la grossesse n'a **pas constaté davantage de complications** (Amada Y, et al. The safety of isoniazid tuberculosis prevent reatment in pregnant and postpartum women: systema eviue and meta-analysis. Eur Respir J 2020;55:1901967), un **essai** non plus / morbidité attendue (Moro RN. Exposure to Latent Tuberculosis Treatment during Pregnancy. The PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Annals of the American Thoracic Society* 2018; 15: 570-580.)
- ▶ **Pas de complications du schema rifapentine INH** pendant la grossesse (Mathad J, et al. Pharmacokinetics and safety of 3 months of weekly rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention in pregnant women. Clin Infect Dis 2022;74(9):1604–1613.)

LE TRAITEMENT DES ITL, FAUT-IL LE **DIFFÉRER** APRÈS
L'ACCOUCHEMENT ?

- ▶ Plus de précautions que de preuves
- ▶ Radio thoracique standard voire TDM non contre-indiquées quel que soit le terme
- ▶ Traitement de la tuberculose impératif quel que soit le terme (pyrazinamide discutée sans fondement)
- ▶ Traitement de l'ITL non contre-indiqué (temporalité discutée)

DONC,

