

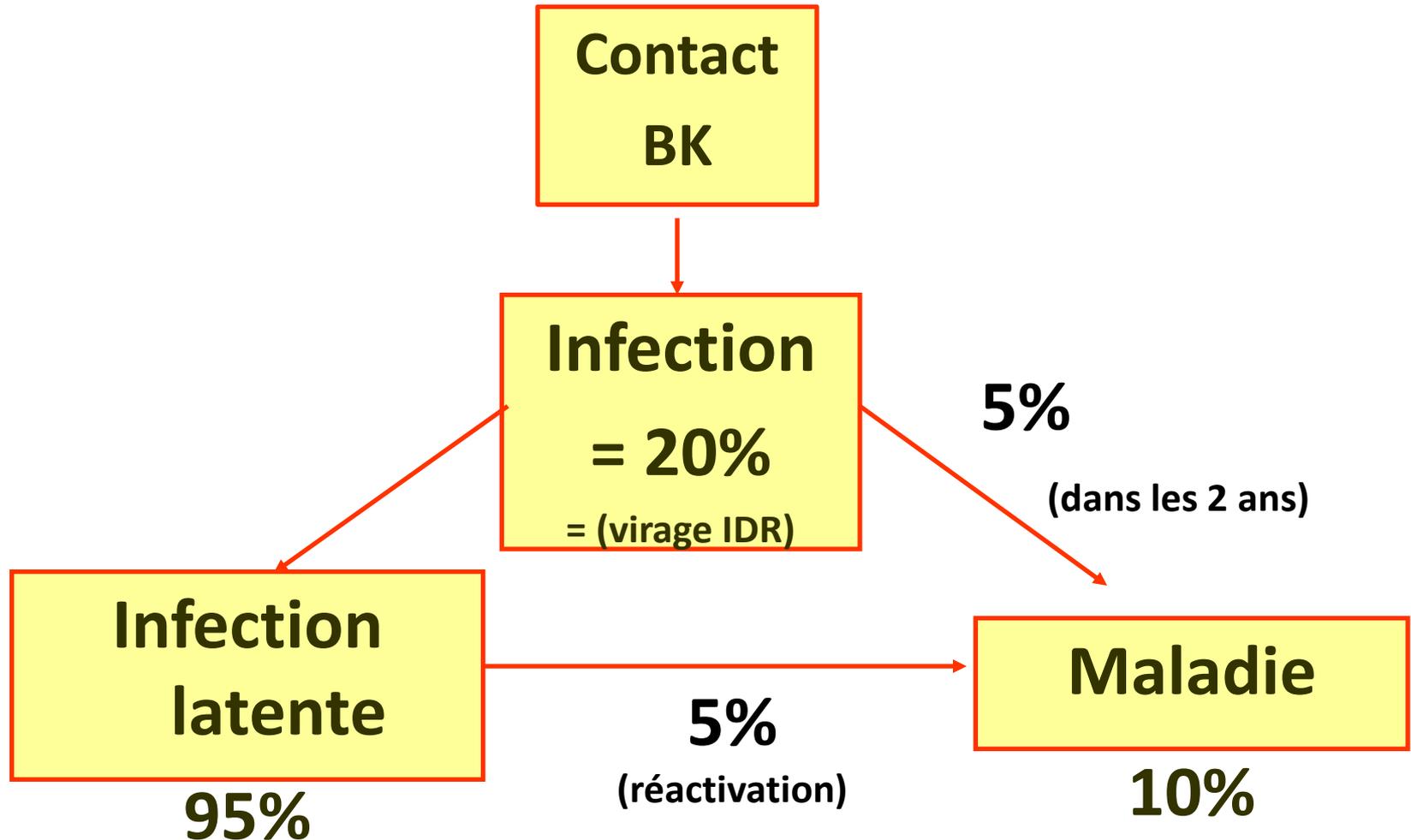
Tuberculose
Nouveaux outils diagnostiques
nouveaux traitements

Elisabeth BOUVET

Hôpital Bichat

Paris

Tuberculose infection et tuberculose-maladie



Facteurs associés au diagnostic d'ITL dans les enquêtes autour d'un cas (1)

Evaluation of a Model for Efficient Screening of Tuberculosis Contact Subjects

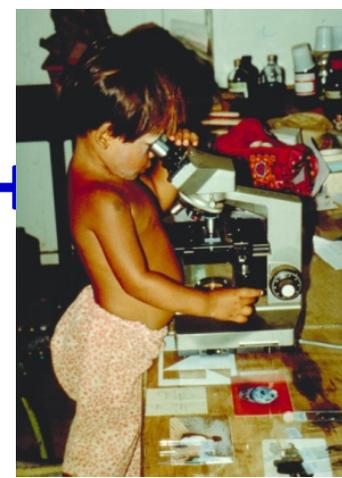
Khaoula Aissa¹, Fouad Madhi¹, Nathalie Ronsin², France Delarocque³, Aurélie Lecuyer³, Bénédicte Decludt^{5†}, Natacha Remus¹, Laurent Abel⁴, Christine Poirier², and Christophe Delacourt^{1,6,7}, for the CG94 Study Group*

- **Etude Val-de-Marne, 2005**
 - ❑ 325 TB pulmonaires documentées
 - ❑ 2009 contacts investigués
 - ⇒ 15 TB maladies (1%)
 - ⇒ 410 ITL (26%)

Facteurs associés au diagnostic d'ITL dans les enquêtes autour d'un cas (2)

Analyse multivariée	OR (IC95%)	P
Lien cas index-contact = famille (1^{er} degré)	2.10 (1.34-3.29)	0.001
Cas index et contact dorment sous le même toit	2.08 (1.35-3.21)	0.0009
Cas index, EM 'riche' (> 100 BAAR/champ)	1.84 (1.22-2.78)	0.004
Cas index, lésion(s) cavitaire(s)	1.56 (1.10-2.21)	0.013
Cas contact, tabagisme	1.62 (1.07-2.44)	0.021

1. Examen microscopique (EM) -



- Seuil = 5 à 10 000 bacilles/mL
- Etudes anciennes
 - Contacts ‘étroits’ (même toit)
 - 30-50% transmission si BAAR + / Culture +
 - 5% transmission si BAAR - / Culture +

Table 1. Summary of data from studies examining rates of tuberculin reactivity among young contacts (aged 0–4 years, unless otherwise indicated) of patients with smear-positive, smear-negative, and clinical tuberculosis.

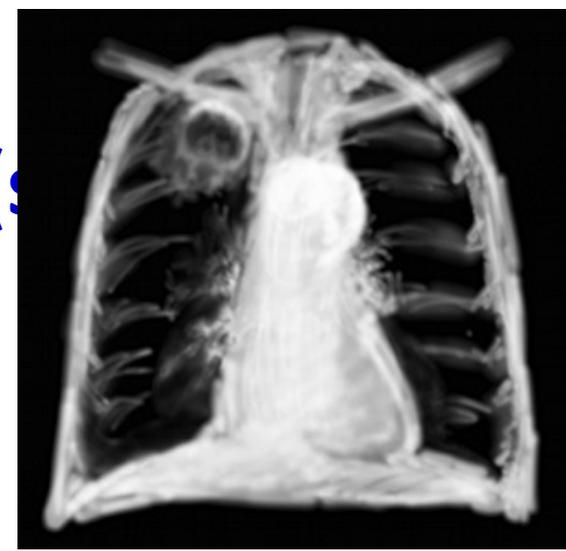
Site of study [reference]	Time of study	No. (%) of tuberculin-reactive contacts/total contacts studied, per disease category			
		Smear +	Smear –/culture +	Smear –/culture –	Control
Philadelphia [11]	1930s	115/145 (79)	31/108 (29)	15/71 (21)	38/210 (18)
Oslo [22]	1940–53	375/644 (58)	115/368 (31)	NA	1/61 (2)
Bedfordshire, England [20]	1948–52	97/161 (60)	11/82 (13)	6/83 (7)	12/189 (6)
Edinburgh [23]	1954–5	40/127 (31)	10/56 (18)	20/159 (13)	NA
Rotterdam, the Netherlands* [29]	1967–9	20/40 (50)	2/43 (5)	4/91 (8)	<1%
		20/464 (4) [†]	1/189 (<1) [†]	0.76 [†]	<1%
Saskatchewan, British Columbia [28]	1966–71	90/309 (29)	11/181 (6)	8/122 (6.5)	0.7%
		25/527 (4.7) [†]	7/296 (2.3) [†]	3/142 (2.1) [†]	0.7%

2. Toux



- **'tendance' dans l'étude de Aissa et al.**
 - **OR = 1.45 (0.81-2.59)**
 - **Manque de puissance** (toux trop banale, 89% des TB)
- **intensité de la toux = plus discriminant ?**
 - **FDR si > 48 toux/nuit**
 - Moins puissant que **examen microscopique +**
- **équivalent = chanter, éternuer**

3. Lésion(s) cavitaire(s)



- **Corrélées à ‘richesse’ de l’EM**
 - Cavernes / EM+ => **10^9 bacilles extériorisés/j**
 - Ou 10^7 bacilles/ml de crachat
- **Reste un FDR en multivarié**
 - **OR = 1.56 (1.10-2.21)**
- **Les épidémies-record dérivent toutes de patients avec ‘cavernes’**



4. Impact du traitement anti-TB

- **Très probablement majeur**
 - **Effet bactéricide précoce de l'INH**
=> inoculum baisse de 95% (presque $2 \log_{10}$) en 2 jours
 - **Etudes historiques randomisées:** pas d'impact du traitement à domicile (vs. sanatorium) dans le taux de contamination des contacts familiaux
- **Si BK multi-sensible + observance parfaite**
- **En contexte 'faible endémie', levée isolement si**
 - 2 semaines de traitement bien pris
 - + Amélioration des symptômes (fièvre, toux)
 - + Pas de **FDR de résistance** (ATCD TB, Europe de l'Est)

5. Facteurs liés au sujet contact

- L'immunodépression n'entraîne probablement pas un sur-risque de transmission du BK, à contact équivalent, mais est un FDR de TB maladie en cas d'infection (VIH, anti-TNF, etc.)
 - Etudes limitées par les difficultés du diagnostic d'ITL chez les immunodéprimés
- Rôle du tabac mal caractérisé
 - Multiples facteurs confondants potentiels
 - Mais associé au risque d'ITL dans l'étude de Aissa *et al.* **OR = 1.62 [1.07-2.44]**

6. Facteurs liés à la souche

- **Données très contradictoires**
 - Souches MDR et XDR vs. souches multi-sensibles
 - Génétiques de souches (cf. Beijing)
- **Les histoires de ‘super-contaminateurs’ sont en général multifactorielles**
 - **Retard diagnostique** ⇔ **durée d’exposition**
 - **Promiscuité** (bus, bars, écoles, orchestres, etc.)
 - **Sensibilité** des contacts
 - **Lésions cavitaires**
 - **Richesse des EM**
 - Et la souche ???

Dépister l'Infection tuberculeuse latente ?

- pour la traiter = quand le bénéfice du traitement est réel
- Infection récente autour d'un cas
- Enfant
- Sujets immunodéprimés ou à risque de l'être
- Professionnels de santé ?

*Actualisation des
recommandations relatives
aux enquêtes autour d'un cas
HCSP 25 octobre 2013*

6 mars 2014

Direction de l'Action Sociale,
de l'Enfance et de la Santé
Sous Direction de la Santé
Bureau de la Prévention et des Dépistages
Sylvie Quelet, Arthur Fournier, Fadi Antoun



Justification des enquêtes

- Interrompre la chaîne de transmission autour des tuberculoses contagieuses : **toutes les formes pulmonaires sont à considérer comme contagieuses**
- Identifier et traiter précocement les cas de TM
- Dépister et traiter les cas de TM autour d'un cas source
- Identifier les cas d'ITL récentes et les traiter afin de prévenir leur évolution vers la maladie
- Prescription d'un traitement prophylactique dans les situations à risque d'évolution rapide vers la TM (enfant âgé de moins de 2 ans, immunodéprimés)
- Ne pas se limiter à une prise en charge individuelle mais s'inscrire dans une politique de santé publique coordonnée



Etapes communes

L'enquête autour d'un cas de tuberculose comprend :

- l'évaluation du niveau de risque de transmission dans l'entourage et la recherche de TM et ITL secondaires

- la recherche de cas source dans les situations suivantes :
 - TM ou ITL chez des enfants âgés de moins de **15 ans** sans source d'infection connue ;
 - cas groupés de TM sans source d'infection connue.



Organisation en France

- Acteur majeur : CLAT en lien avec les équipes soignantes et sociales
- CLAT responsable de l'enquête dès réception du signalement
- Coordination par le CLAT du lieu de résidence du patient



Etapes de l'enquête

1- Entretien avec le cas index idéalement à l'hôpital :

- information du patient
- identification de l'entourage
- sélection des sujets contact
- évaluation des freins possibles
- éventuellement recherche du cas source



Etapes de l'enquête

2. Evaluer le risque de transmission :

- Facteurs de contagiosité du cas index (EM+, présence de cavernes, toux > 3 sem)
- Facteurs majorant le risque d'infection :
 - Intensité de l'exposition, proximité des contacts
 - Durée d'exposition cumulée : 8h si CI BAAR+/ > 40h si CI BAAR- et culture +;
 - Risque majeur pour les personnes vivant sous le même toit
- Facteurs de vulnérabilité des personnes exposées : prendre en compte les risques d'immunodépression, prise en charge individuelle et adaptée
- Facteurs témoignant d'une infection ancienne : les tests actuels ne permettent pas de différencier une infection récente d'une infection ancienne. **Le diagnostic d'ITL ne doit être fait qu'une seule fois dans la vie**



Etapes de l'enquête

3. Etablir la liste des sujets contact :

- Identifier et classer les sujets selon leurs risques
- Interrogatoire précis du CI mais aussi de l'entourage et des responsables des collectivités touchées
 - Rôle de l'interprète ou du médiateur culturel
- Classer les risques et définir les priorités :
 - Contacts étroits/contacts réguliers et/ou occasionnels
 - Contacts à « risque élevé »
- Certaines situations ne justifient pas de dépistage
- Certaines situations justifient d'arrêter le dépistage



Aspects pratiques du dépistage

- Recherche de TM ou ITL secondaires
 - Radiographie pulmonaire le + précocement possible à la recherche d'une TM
 - Consultation médicale
 - Test immunologique **IDR ou IGRA** au moins **8 semaines** après le dernier contact
- Recherche du cas source:
 - Consultation médicale et radio pulmonaire



Principales recommandations

- Toute tuberculose pulmonaire doit être considérée comme potentiellement contagieuse et faire l'objet d'une enquête.
- Dépistage des sujets contact du 1er cercle dans un premier temps.
- 2^{ème} cercle dépisté uniquement si le taux des cas secondaires ITL et TM retrouvé dans le 1er cercle est supérieur au taux attendu.
- Durée d'exposition variable selon la contagiosité du cas index:
 - 8h si Baar +
 - 40h si CI Baar- et culture+
 - En milieu de soins : durée ramenée à 1h.
- Dépistage de l'ITL **en un temps 8 semaines** après le dernier contact par l'un ou l'autre des tests immunologiques IDR ou IGRA selon les recommandations du HCSP de juillet 2011.



Principales recommandations

- Dépistage des cas secondaires de TM prioritaire et précoce avec une radiographie pulmonaire
- Si cas index MDR, solliciter l'avis du Groupe thérapeutique multidisciplinaire organisé par le centre national de référence des mycobactéries et de la résistance aux antituberculeux (CNR-MyRMA)
- La Tuberculose : maladie exceptionnelle dans certains départements
- ➔ des équipes formées, s'appuyer sur un réseau local, régional ou interrégional d'experts, animation régionale des Clat par ARS avec tous les partenaires impliqués dans la lutte antituberculeuse



Evolution des recommandations

2006

- Dépistage de la TM par RP dès que possible
- Dépistage de ITL en deux temps : T0 - T3 mois par IDR
- Puis à 12-18 mois
- Enquêtes extensives
- Traitement ITL
- Temps de contact : 8h dans une bulle de 2 mètres

2013

- Définitions plus précises ITL récente et des sujets contact
- Dépistage de la TM dès que possible
- Dépistage de ITL en 1 temps à 8 semaines par IDR /Igra
- Arrêt de suivi si test - ou si ITL traitée
- Suivi 12-24 mois uniquement si test + et pas traitement
- Précision sur quand ne pas dépister ou arrêter le dépistage
- Précision sur temps de contact : 8h si EM+, 40h si EM-C+ et 1h en milieu de soins
- Prise en charge des contacts de cas MDR
- Indicateurs, Evaluation des enquêtes et du travail des Clat



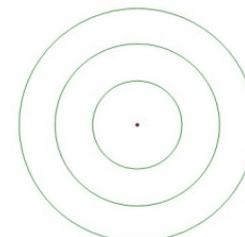


Conséquences pour les enquêtes autour d'un cas

- **Stratégie des 'cercles concentriques' (recos Europe)**

Premier cercle (risque maximal)	- Sujets vivant sous le même toit - Exposés lors de gestes à haut risque sans protection (endoscopie bronchique ou ORL, expecto. Induite, kiné respi) - Partage espace confiné avec <u>durée cumulée exposition > 8 h si EM positif, 40 h si EM négatif</u>
Deuxième cercle (risque intermédiaire)	Contacts réguliers, mais moins étroits et/ou moins prolongés (amis, collègues travail proches, loisirs, étudiants même classe, visites au domicile, passagers même rangée avion vol > 8 h)
Troisième cercle (risque faible)	Sujets vivant dans la même communauté , même école, même lieu de travail, même loisirs, mais contacts sporadiques

- Dépistage du 1^{er} cercle (risque max)
- Si pas d'ITL diagnostiquée, on s'arrête là
- Si ITL, on passe au cercle suivant (etc...)

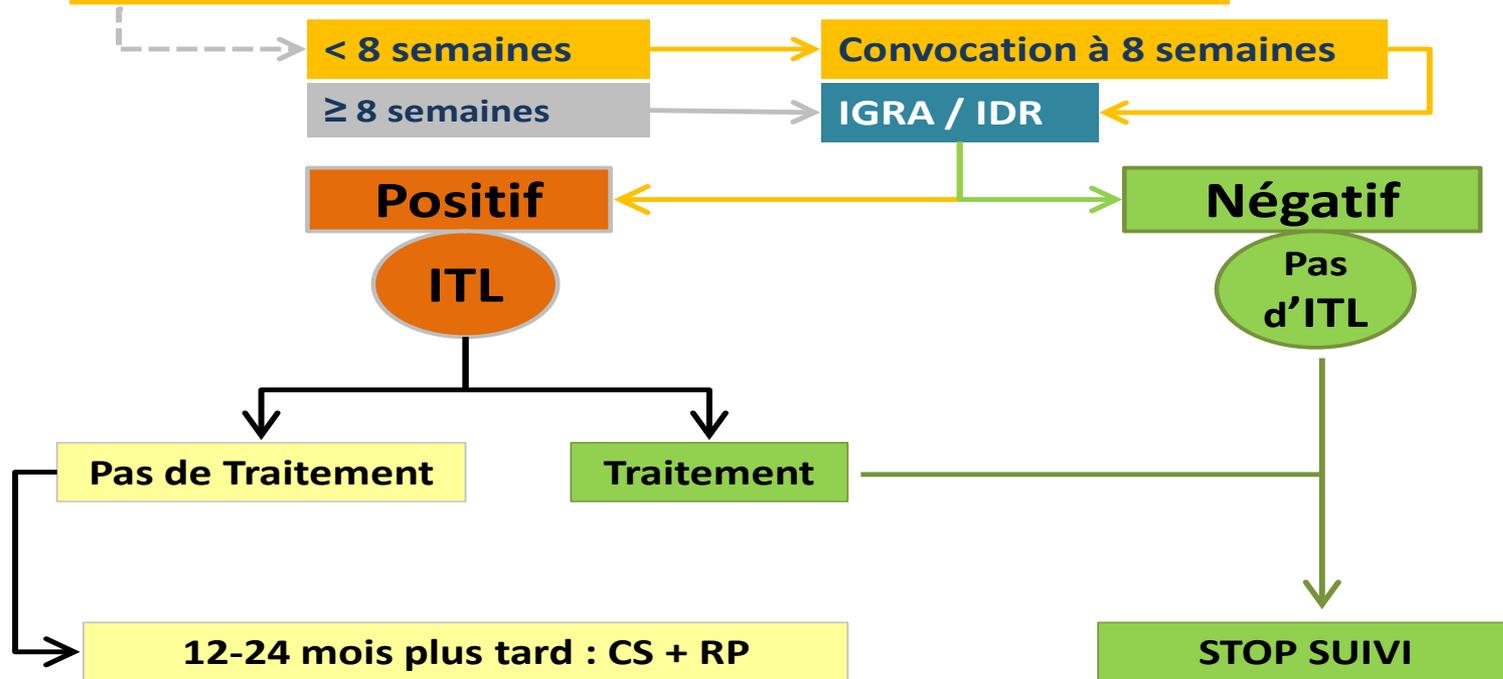


Algorithme de dépistage des sujets contact (âge ≥ 5 ans)

SANS DÉLAI ⇒ Consultation, radiographie pulmonaire

⇒ **TM**

ESTIMATION DU DÉLAI depuis le dernier contact



Complex Tuberculosis	Antigènes		Mycobactéries non -TB	Antigènes	
	ESAT	CFP		ESAT	CFP
M tuberculosis	+	+	M abcessus	-	-
M africanum	+	+	M avium	-	-
M bovis	+	+	M branderi	-	-
Souches BCG			M celatum	-	-
gothenburg	-	-	M chelonae	-	-
moreau	-	-	M fortuitum	-	-
tice	-	-	M gordonii	-	-
tokyo	-	-	M intracellulare	-	-
danish	-	-	M kansasii	+	+
glaxo	-	-	M malmoense	-	-
montreal	-	-	M marinum	+	+
pasteur	-	-	M oenavense	-	-
			M scrofulaceum	-	-
			M smegmatis	-	-
			M szulgai	+	+
			M terrae	-	-
			M vaccae	-	-
			M xenopi	-	-

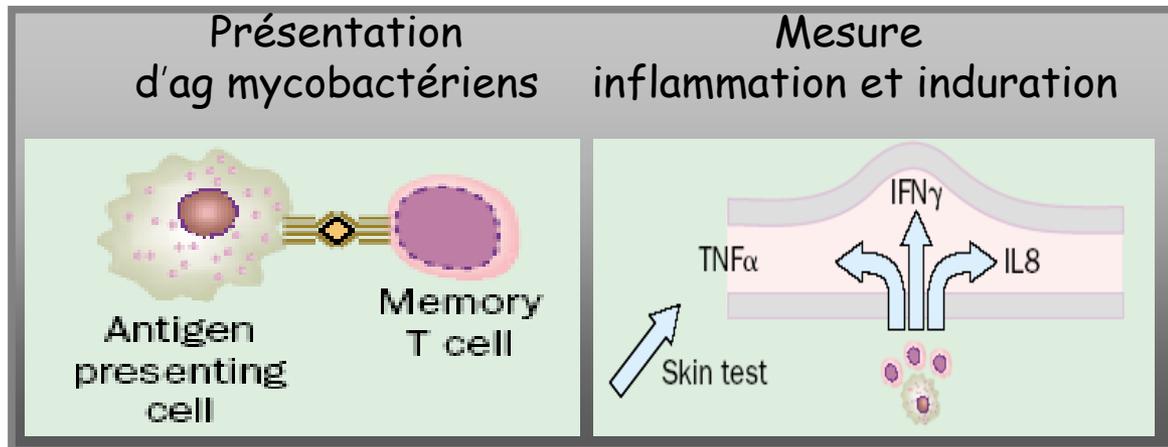
Intradermoréaction à la tuberculine

Antigène : Tuberculine

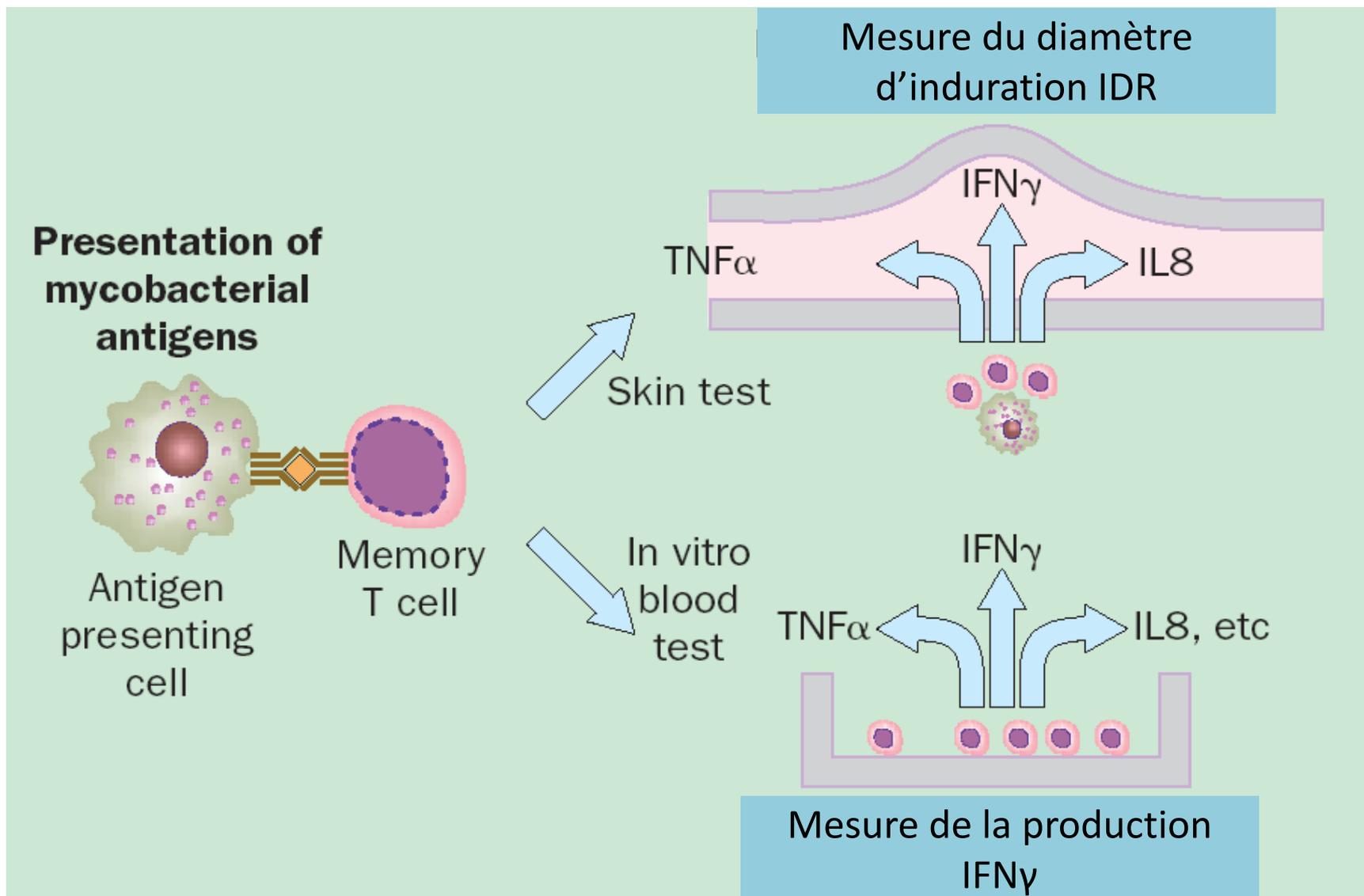
- Concentré de culture de *Mycobacterium tuberculosis* inactivé
- 200 antigènes partagés entre *M. tuberculosis*, *M. bovis* et les *M. atypiques*

Hypersensibilité retardée à la tuberculine

- Cellules T mémoire des mycobactéries

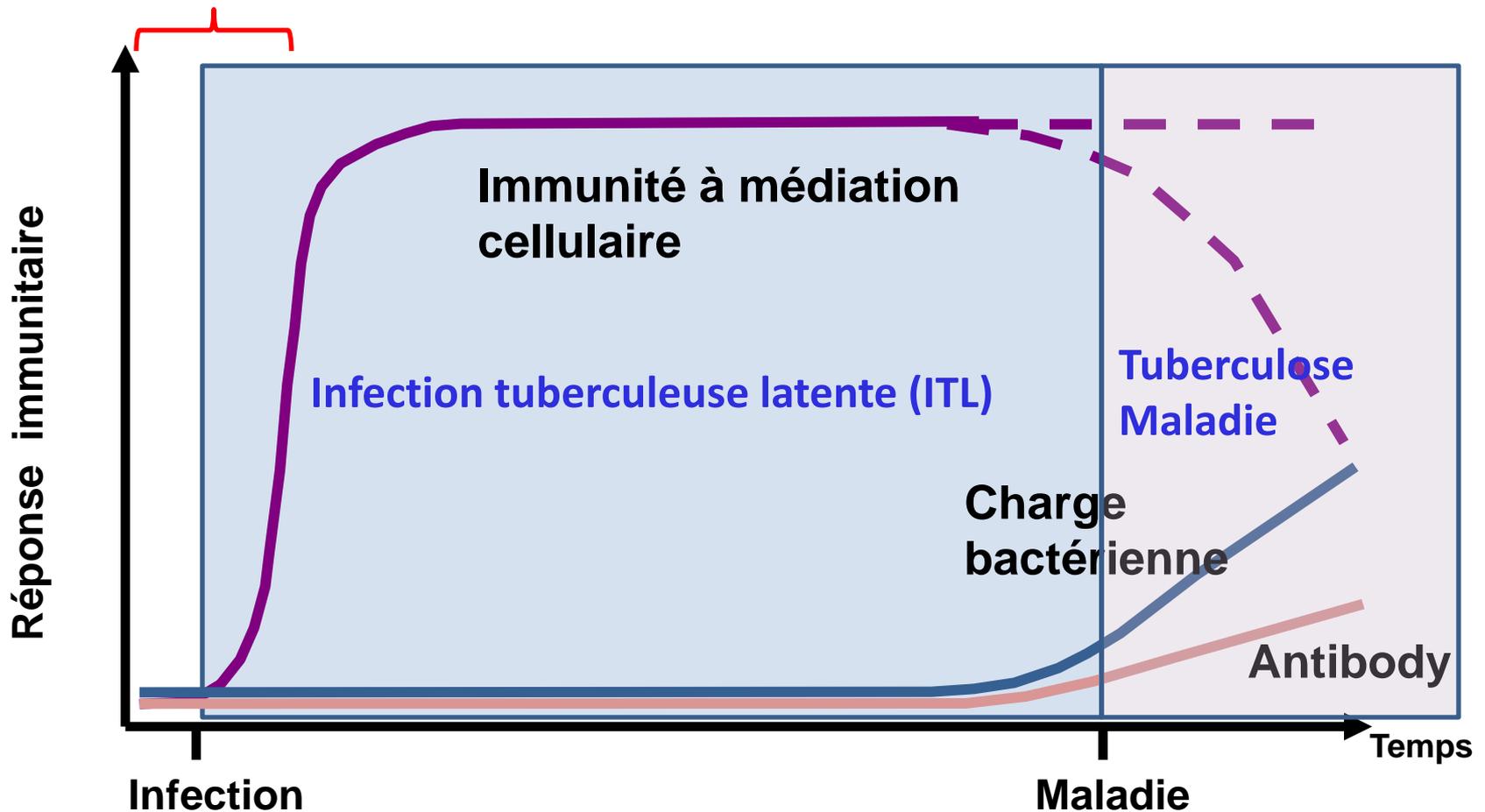


IGRA/IDR: Marqueurs d'une immunité acquise anti-TB



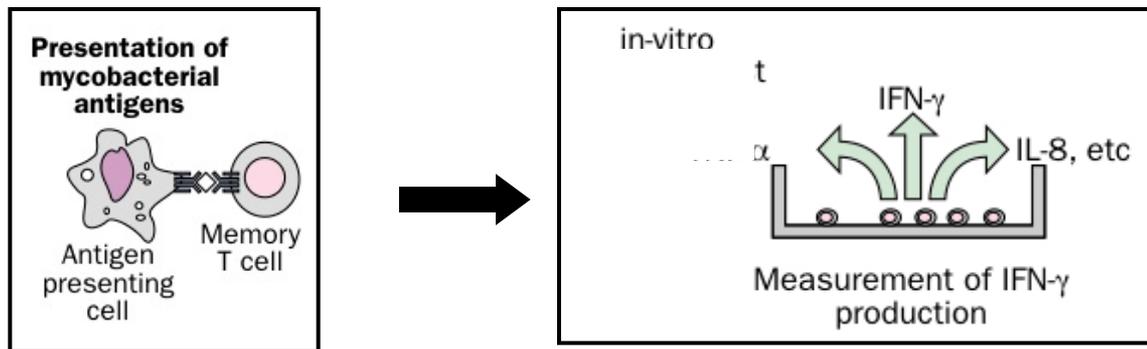
Diagnostic de l'infection tuberculeuse latente

Délai ~ 8-10 semaines



Test de détection de production d'interferon- γ

- Mise en évidence de la production d'interferon- γ par les lymphocytes T effecteurs en réponse à une stimulation par des protéines mycobactériennes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10, TB 7.7)
- Sécrété, mesurable et stable
- Dans la plupart des cas, absent de la circulation



Tests IGRA vs IDR – avantages théoriques

Meilleure spécificité

- Pas d'impact de la vaccination BCG
- Peu d'interactions avec autres mycobactéries

Intérêt des contrôles internes des IGRA

- Dépistage de l'anergie (contrôle positif pris 'en défaut')
- Diagnostic des états d'hyper-réactivité (contrôle négatif 'réactif')

Pas d'effet 'booster'

- Exposition antigène 'ex-vivo'

Support = résultat biologique

- Pas d'effet 'observateur'
- Trace dans les dossiers (ou les archives)
- Une seule visite



Comparaison VP Positive IGRA & IDR

Valeur Prédicative Positive chez les patients à haut risque

IGRA

98 cas de tuberculose / 1436 IGRA +, 6,8%

IDR

80 cas de tuberculose / 3391 IDR +, 2,4%

$P < 0,0001$

Tests IGRA vs IDR – les difficultés

1. Le prix

- Pas de remboursement officiel en France
- IDR, 20 € / QFT-GIT, 55 € / T-SPOT.TB, 66 €

2. L'absence de tests de référence pour la validation

=> Populations testées 'par défaut'

- Pour la spécificité, patients à faible risque d'exposition
- Pour la sensibilité, les tuberculoses-maladies
- Pour le diagnostic d'ITL, les suivis (trop courts)

=> Comparaison à l'IDR

- Avec ses limites

Pooran A et al. BMC Pulm Med

3. La variabilité dans le temps

- Dépend des seuils fixés

4. L'indiscipline des prescripteur

- Nouveau 'jouet' / Communication pas toujours désintéressée



1. Le HCSP **ne recommande pas les IGRAs pour le diagnostic de la tuberculose (TB) maladie** hormis en cas de diagnostic difficile chez le jeune enfant

2. Les IGRAs sont **indiqués pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL)** dans les situations suivantes:

- **enquête autour d'un cas de TB maladie**
- **sujets infectés par le VIH**
- **avant l'initiation d'un traitement par anti-TNF α**
- **personnels de santé**
- **migrants**

IGRA: actualités

1. Multiples confirmations de la variabilité dans le temps des tests actuellement disponibles

- Aucun intérêt pour le suivi
- Revoir les seuils ?

2. Intérêt documenté chez tous les patients VIH

- Associé au risque **d'évolution rapide vers TB-maladie (8% à M24; OR 23)**
- **Prévalence 13% dans la pop. VIH en France (IGRAVIH)**
- **Pas limité aux migrants**

=> **Intégrations aux recos récentes en faible endémie (USA, UK, France)**

'test IGRA pour tous les patients VIH en début de prise en charge'

3. De nouveaux tests en vue (IGRA '2nde génération')

Meilleure sensibilité , 2 résultats .

2. Tuberculose maladie



Tuberculose : diagnostic facile

Cas clinique 1

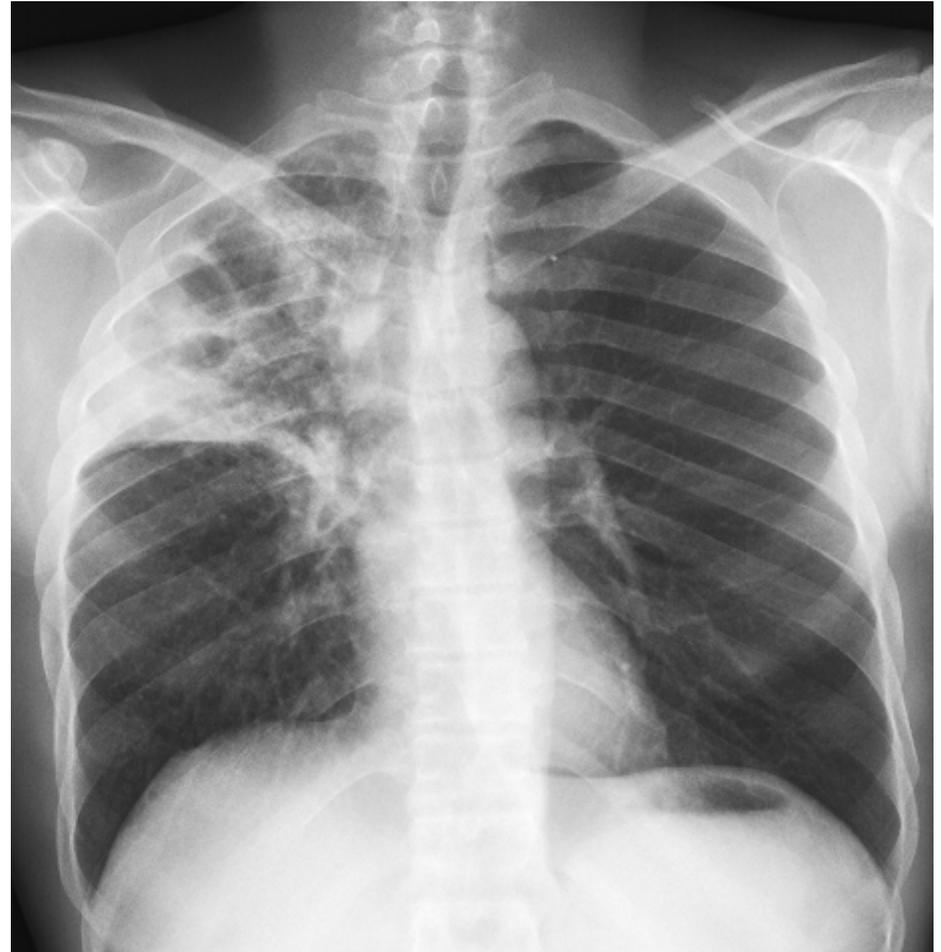
Homme de 46 ans

Haïtien, VIH négatif

Toux/Expecto/Fièvre

BK crachat n°1

Examen microscopique positif
(BAAR+)



Microscopie + : 49% des TB pulmonaires en France

Source InVS 2011

Tuberculose : oui ou non?

Cas clinique 2

Homme de 38 ans

Sénégalais, VIH négatif

Toux/Expecto/Sueurs...

3 BK crachats, 3 BK tubages,
aspi bronchique, LBA
et BK post-fibro:

Examen direct négatif...



Tuberculose: oui ou non ?

RECHERCHE DE MYCOBACTERIES

Nature du prélèvement: Tubage gastrique numéro 1

Examen direct

Fluorescence: Négative
Auramine (RAL)

Culture

IC- milieu liquide (MGIT): POSITIVE

Délai de positivité du MGIT:

35 jours

- milieu Lowenstein-Jensen:

1ère lecture POSITIVE

Délai diagnostique >35 jours

Risques: Perdu de vue, contagiosité et retard au traitement

Intérêt des tests moléculaires de diagnostic rapide?

Tuberculose chez le patient VIH + ?

Cas clinique 3

Homme de 43 ans

VIH+ CD4=8

Fièvre, AEG

Toux

BK tubage: BAAR+

M. non tuberculosis ?

Test moléculaire de diagnostic rapide ?



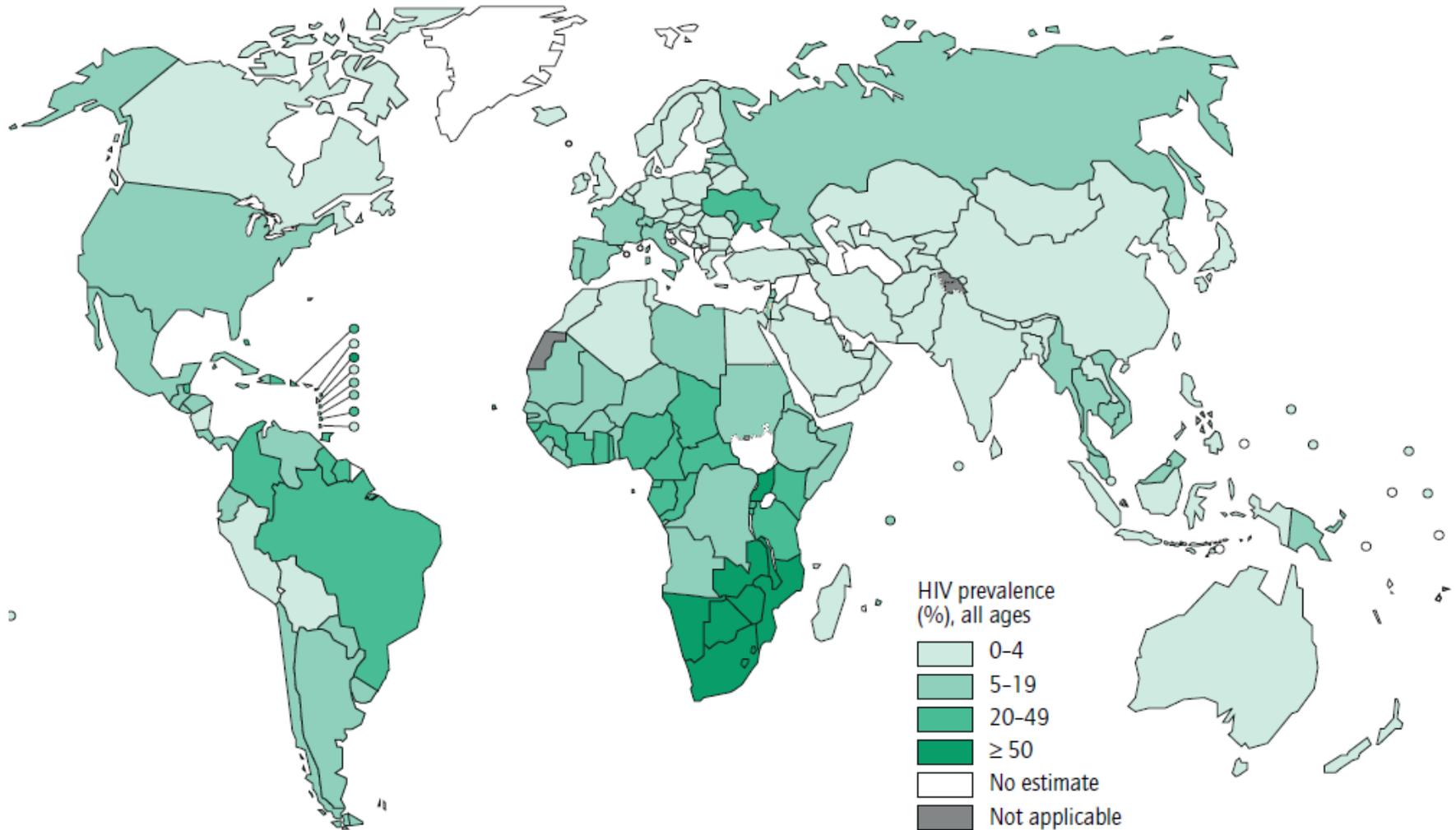
TB chez les VIH +

- Mortalité par TB chez VIH+: 430 000 individus en 2011
- Diagnostic difficile surtout si CD4 bas
(radio poumons normale, formes extrapulmonaires et paucibacillaires)
- Retard diagnostique :
 - ⇒ Retard à la mise en route du traitement anti-TB
 - ⇒ Mortalité
 - ⇒ Contagiosité

Rapport OMS 2011

Chamie, Int J Tuberc Lung Dis 2010

Prévalence du VIH pour les nouveaux cas de TB dans le monde en 2011 (OMS)



Il faut développer un test diagnostique rapide et performant de la tuberculose

Suspicion de TB multi-résistante

Cas clinique 4

Homme de 19 ans

Tchéchène

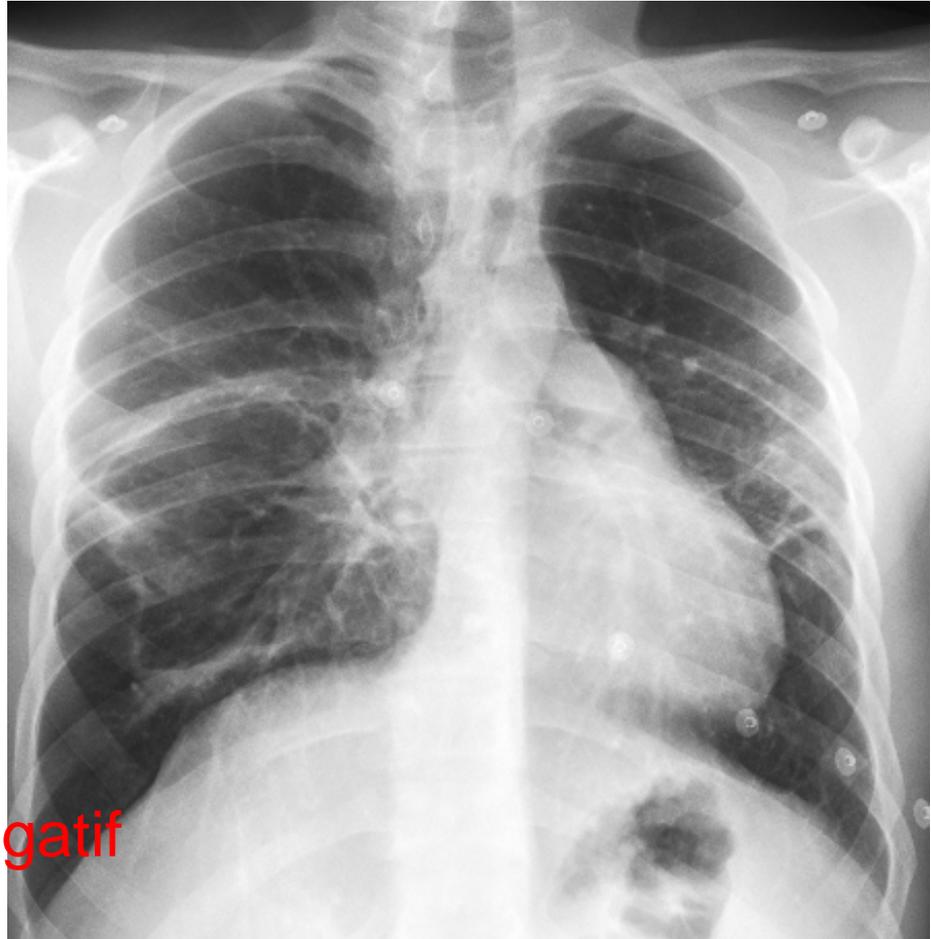
ATCD TB traitée

VIH négatif

Toux/Expecto/Sueurs

3 BK crachats

Examen microscopique négatif



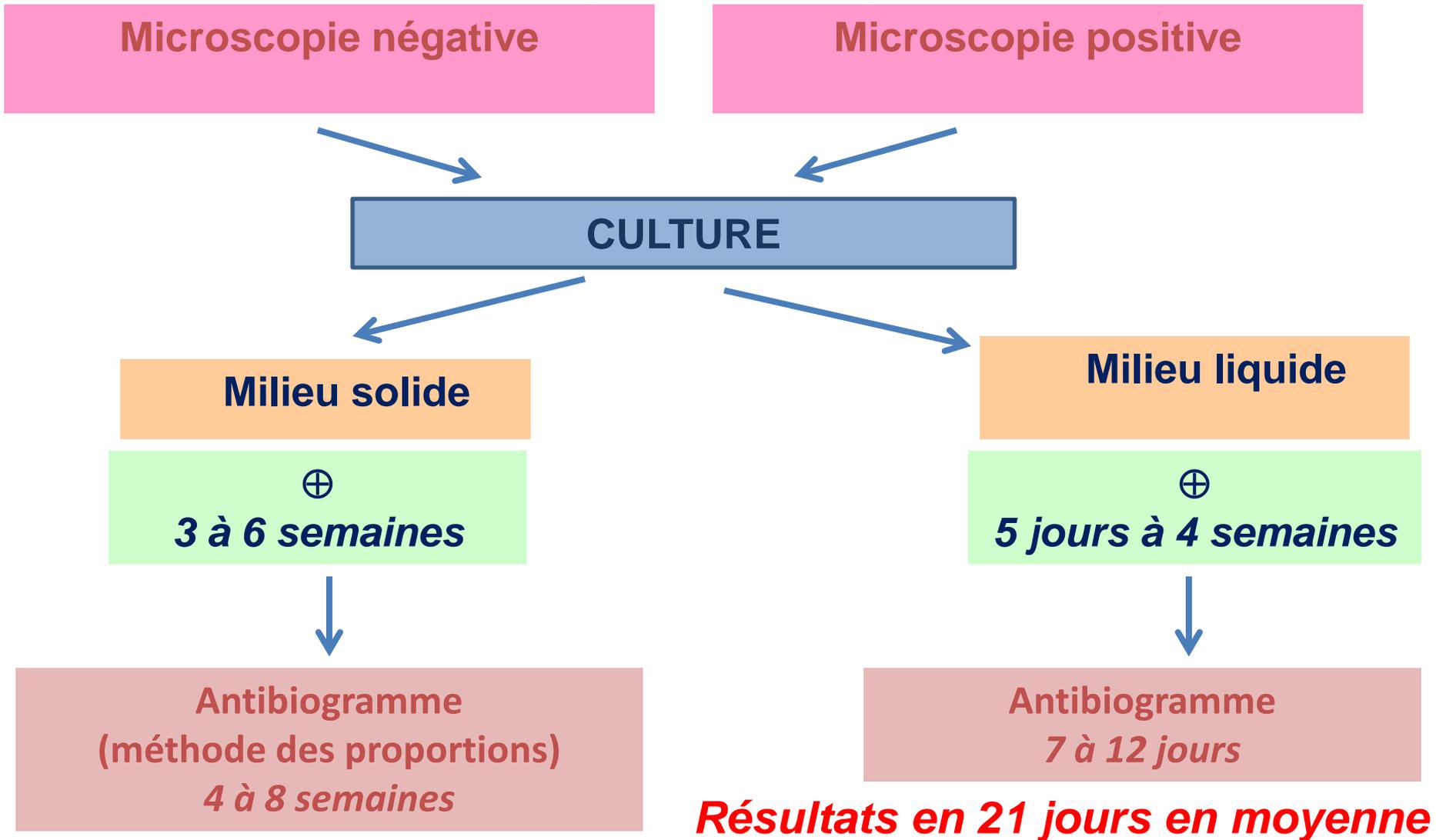
Test moléculaire de diagnostic et détection de résistance?

Emergence des TB multi-résistantes

- Prévalence mondiale : 630 000 cas en 2011
- Mortalité TB-MDR élevée: 150 000 décès en 2010
(surtout si co-infection VIH ou TB-XDR)
- **Raccourcir le délai diagnostique** pour :
 - Eviter un traitement inapproprié
 - Réduire la contagiosité
 - Améliorer la survie

Diagnostic bactériologique de la tuberculose

Stratégie classique



Limites des techniques classiques

Examen microscopique

Non spécifique

BAAR

Mycobactéries non tuberculeuses?

(Terrain immunodéprimé ou insuffisant respiratoire chronique)

Peu sensible

Crachats

- Sensibilité: 50-70%
- Sensibilité très diminuée chez VIH+:
20-50%



Robert Koch
1882

Getahun, Lancet 2007
Theron, AJRCCM 2011

Limites des techniques classiques

Culture et antibiogramme

- Laboratoire de niveau 3
- Techniciens qualifiés
- Lenteur des résultats
- Nombreux pays n'ont pas accès aux cultures

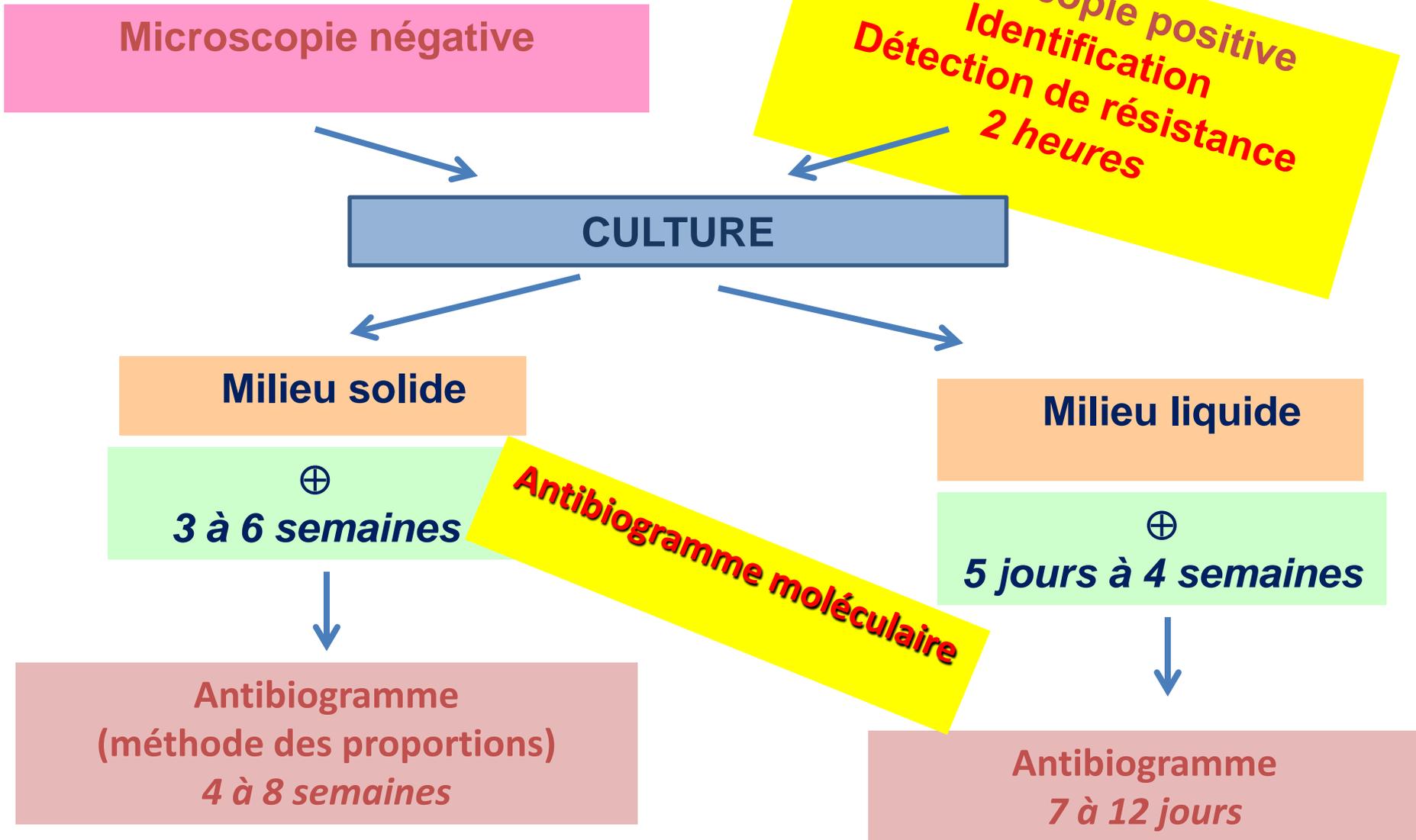


Nouveautés dans le diagnostic bactériologique de la tuberculose

- **Progrès technologiques ces dernières années:**
 - Identification plus rapide de *M. tuberculosis*
 - Détection rapide de la résistance aux antituberculeux
- **Tests moléculaires de diagnostic rapide**
Techniques d'amplification des acides nucléiques

Diagnostic bactériologique de la tuberculose

Nouveaux outils diagnostiques



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 9, 2010

VOL. 363 NO. 11

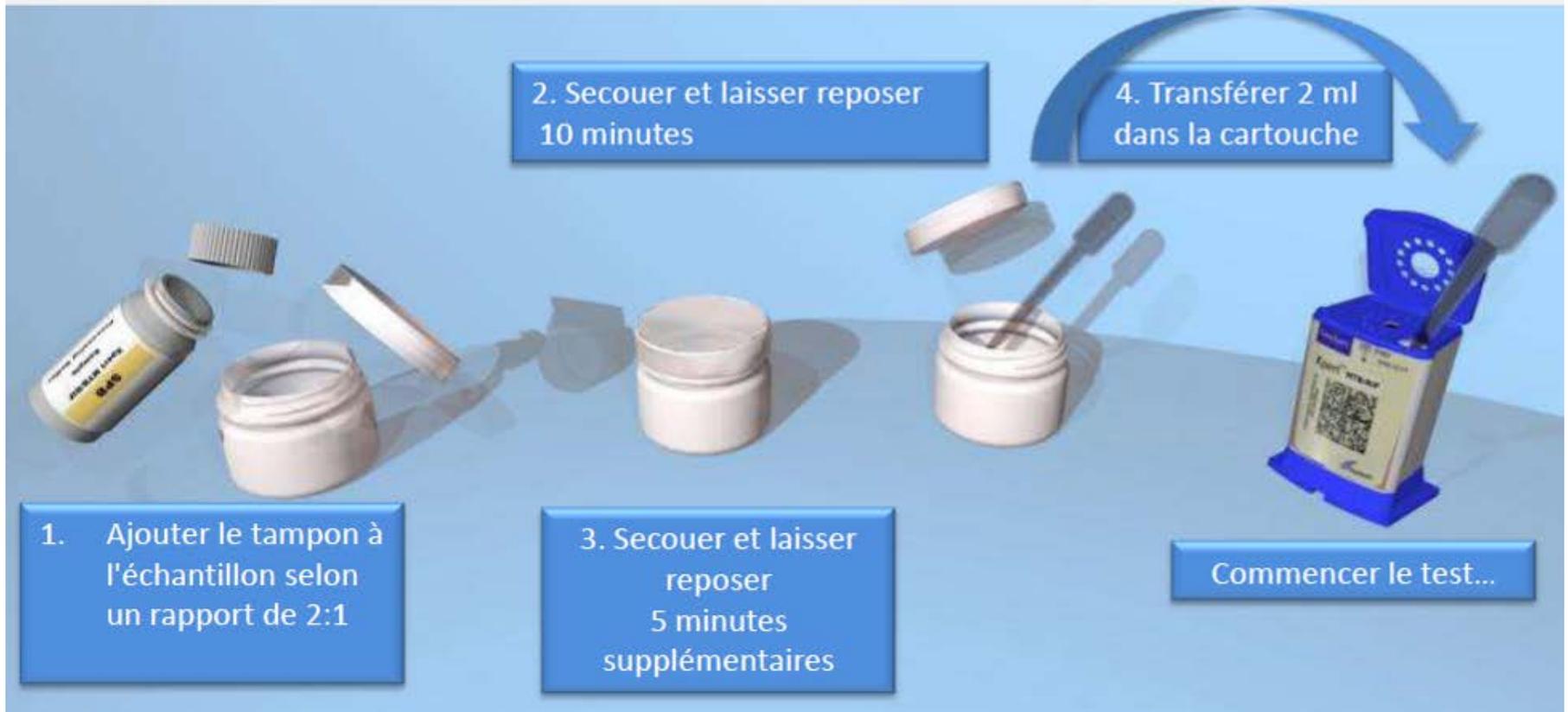
Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance

Catharina C. Boehme, M.D., Pamela Nabeta, M.D., Doris Hillemann, Ph.D., Mark P. Nicol, Ph.D., Shubhada Shenai, Ph.D., Fiorella Krapp, M.D., Jenny Allen, B.Tech., Rasim Tahirli, M.D., Robert Blakemore, B.S., Roxana Rustomjee, M.D., Ph.D., Ana Milovic, M.S., Martin Jones, Ph.D., Sean M. O'Brien, Ph.D., David H. Persing, M.D., Ph.D., Sabine Ruesch-Gerdes, M.D., Eduardo Gotuzzo, M.D., Camilla Rodrigues, M.D., David Alland, M.D., and Mark D. Perkins, M.D.

Un test plus rapide et plus efficace pour diagnostiquer la tuberculose

LEMONDE.FR avec AFP | 02.09.10 | 21h47

Méthodologie : Gene Xpert MTB/RIF



Inactivation : réduction charge bacillaire 6 à 8 \log_{10} UFC (Banada, JCM 2010)

1
Sputum liquefaction
and inactivation with
2:1 sample reagent



2
Transfer of
2 ml material
into test cartridge



3
Cartridge inserted into
MTB-RIF test platform
(end of hands-on work)

4
Sample
automatically
filtered and
washed

5
Ultrasonic lysis
of filter-captured
organisms to
release DNA

6
DNA molecules
mixed with dry
PCR reagents

7
Seminested
real-time
amplification
and detection
in integrated
reaction tube



8
Printable
test result



Time to result, 1 hour 45 minutes

Résultat en 2 heures !

Résultats : détection de *M. tuberculosis* complex

	Sensibilité			Spécificité
	Toutes les cultures positives	Direct et culture positifs	Direct négatif et culture positive	
Total	<u>97,6 %</u>	<u>99,8 %</u>	<u>90,2 %</u>	<u>98,1 %</u>
Lima	99,1 %	100 %	83,3 %	100 %
Baku	96,6 %	100 %	92,8 %	97,1 %
Le Cap	95,9 %	99 %	90,4 %	98,4 %
Durban	95,6 %	100 %	86,7 %	97,3 %
Bombay	98,4 %	100 %	88,5 %	97,2 %

1462 suspects TB pulmonaire

- Pérou
- Inde
- Afrique du Sud
- Azerbaïdjan

Excellent
sur les M+/C+

Très bon
sur les M-C/+

Performance détection RMP-R / MDR TB

Table 3. Sensitivity and Specificity of the MTB/RIF Test for the Detection of Rifampin and Multidrug Resistance, as Compared with Phenotypic Drug-Susceptibility Testing Alone and in Combination with Sequencing of Discrepant Cases, According to Site.*

Site and Total	Phenotypic Drug-Susceptibility Testing†		Phenotypic Drug-Susceptibility Testing and Discrepant Resolution by Sequencing†	
	Sensitivity for Rifampin Resistance	Specificity for Rifampin Resistance	Sensitivity for Rifampin Resistance	Specificity for Rifampin Resistance
Lima, Peru — no./total no. (%)	16/16 (100.0)	190/193 (98.4)	19/19 (100.0)	190/190 (100.0)
Baku, Azerbaijan — no./total no. (%)	47/49 (95.9)	90/94 (95.7)	51/52 (98.1)	90/90 (100.0)
Cape Town, South Africa — no./total no. (%)	15/16 (93.8)	126/126 (100.0)	15/15 (100.0)	126/126 (100.0)
Durban, South Africa — no./total no. (%)	3/3 (100.0)	38/38 (100.0)	3/3 (100.0)	38/38 (100.0)
Mumbai, India — no./total no. (%)	119/121 (98.3)	61/64 (95.3)	121/122 (99.2)	62/62 (100.0)
Total for rifampin resistance				
Correct — no./total no. (%)	200/205 (97.6)	505/515 (98.1)	209/211 (99.1)	506/506 (100.0)
95% CI — %	94.4–99.0	96.5–98.9	96.6–99.7	99.2–100.0
Total for multidrug resistance				
Correct — no. /total no. (%)	195/200 (97.5)		197/199 (99.0)	
95% CI — %	94.3–98.9		96.4–99.7	

Single Xpert for TB Detection

Meta-analysis of G3 Cartridge Data

	Sensitivity	Specificity
Overall	88% (83-92%)	98% (97-98%)
AFB Smear Positive	98% (97-99%)	n/a*
AFB smear Negative	68% (59-75%)	98% (97-99%)

**in majority of studies, AFB+ considered true TB positive*

(95% CI)

- Pooled indeterminate rate 1.1% (0.04- 2.0%)

Use on Extrapulmonary Specimens

Specimen	Sensitivity	Specificity
Bronchoscopy (Theron 2013)	93% (77-98%)	96% (91-98%)
Lymph node biopsy (Van Rie 2013)	93.3% (87.6-96.6%)	88.2%
Gastric Aspirate (Bates 2013)	68.8% (53-80.9%)	99.3% (98.3-99.8%)
Stool (Nicol 2013)	47.1% (26.2-69%)	99% (94.4-99.8%)
CSF (Vadwai 2011)	29% (8-65%)	100% (82-100%)
Pleural Fluid (Friederich 2011)	25% (8.7-49.1%)	100% (47.8-100%)
Blood (Feasey2 013)	21% (10-36%)	100% (94-100%)

Place des tests moléculaires rapides TB-maladie & sensibilité en France ?

1. Pas si claire

- **VPP probablement faible** dans le contexte actuel (faible endémie)
- **Coût/efficacité ?**

2. Levée isolement si test négatif ?

- **Sensibilité bien meilleure** que examen microscopique (seuil = 131 vs. 10 000 CFU/mL)
- **Une des raisons de l'approbation FDA, 07/2013** (études en cours)

3. Simplification précoce du traitement anti-TB si BK multi-sensible (stop EMB) => PHRC 'fast-TB'

Détection de lipoarabinomannane (LAM) dans les urines

Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS
Official Journal of the International Aids Society

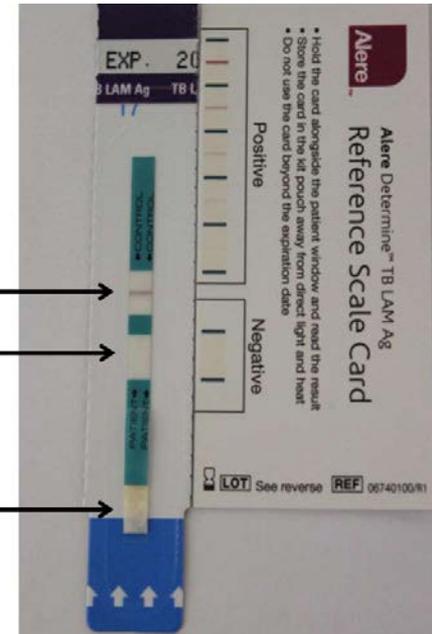
Clinical significance of lipoarabinomannan (LAM) detection in urine using a low-cost point-of-care diagnostic assay for HIV-associated tuberculosis

Stephen D. Lawn^{a,b}, Andrew D. Kerkhoff^{a,c}, Monica Vogt^a and Robin Wood^a

Control band

Patient sample result

Sample pad



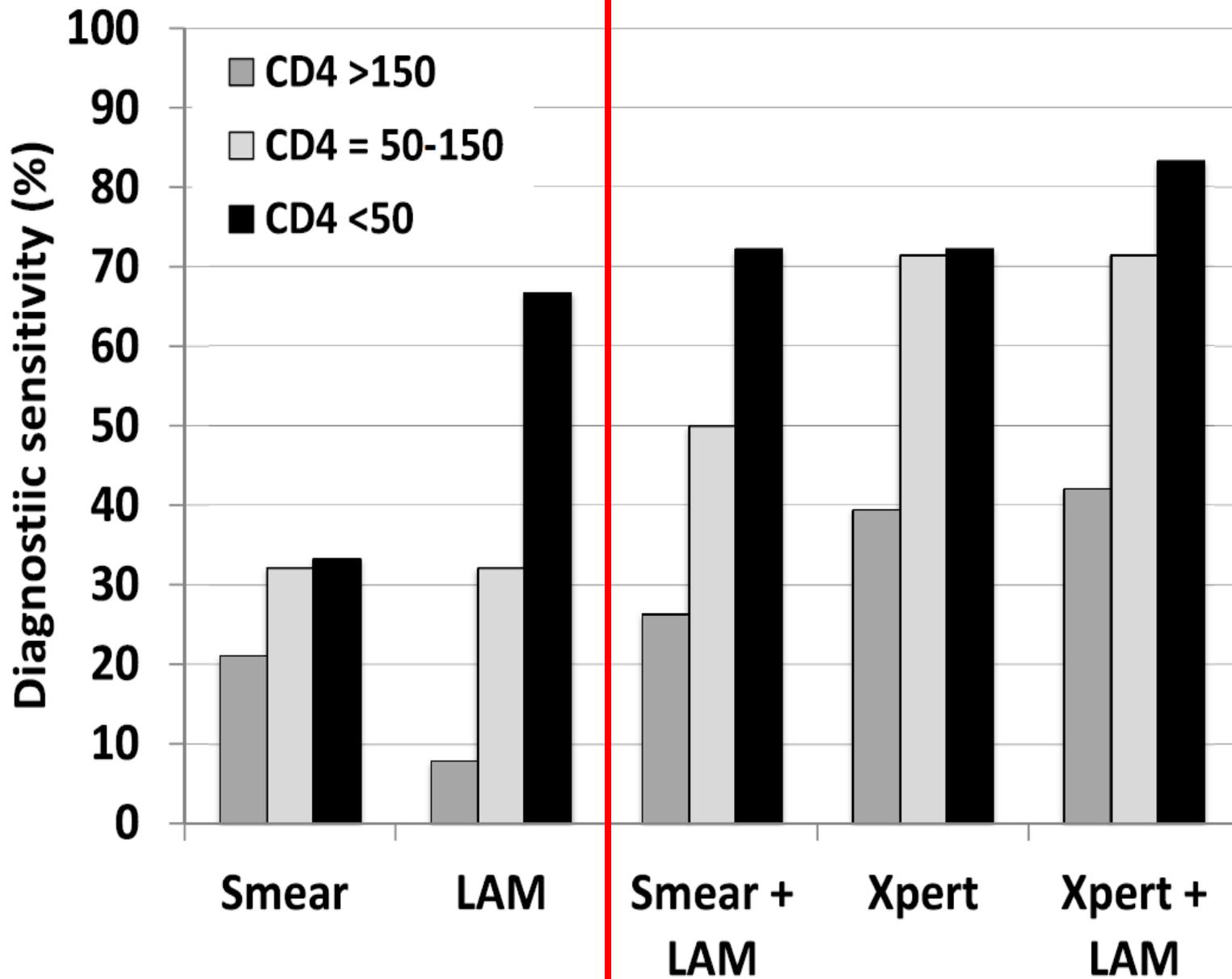
Intérêt des tests urinaires 'LAM'

Simple comme un test de grossesse

- Coût = 2 €

Etude banlieue Sud-Africaine

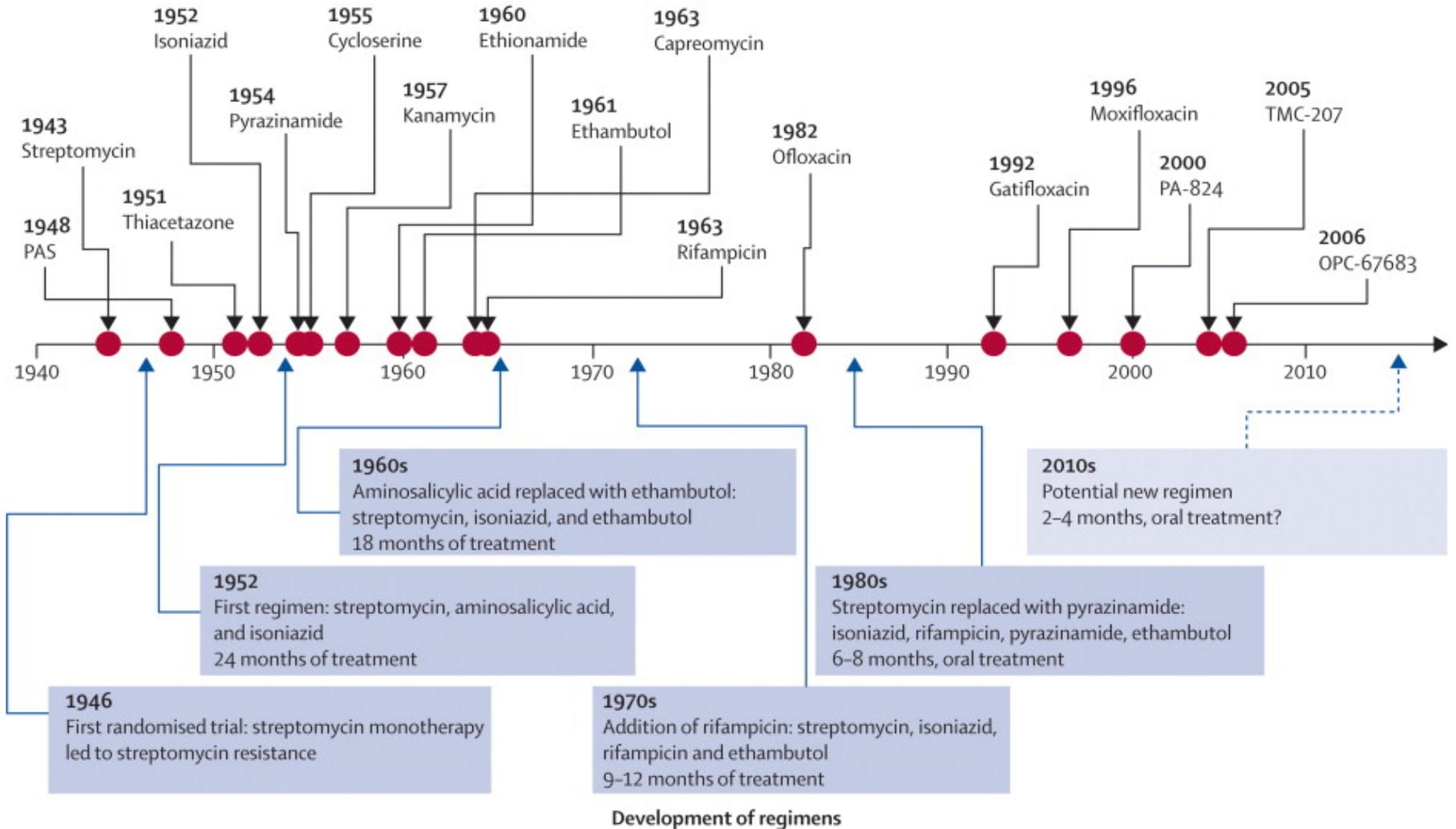
- 325 patients, CD4 < 200



Traitement de la tuberculose maladie

1. TB multi-sensible

Discovery of drugs for tuberculosis



Rationnel du traitement anti-BK

INH => bactéricide précoce majeur

- 95% de l'inoculum balayé en 2 jours
- Bactéricidie dès 18 mg/j (effet croissant jusqu'à 300 mg/j)

PZA => bactéricide, actif en milieux acide

- Risque de rechute après 6 mois de traitement passe de 22% à 8%

RMP => bactéricide, actif sur bactéries à métabolisme ralenti

- Risque de rechute après 6 mois de traitement passe de 6% à 3%

EMB => bactériostatique, intérêt seulement si souche INH-R

- A interrompre si souche multi-S

Rationnel du traitement anti-BK

Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (2002-2003)

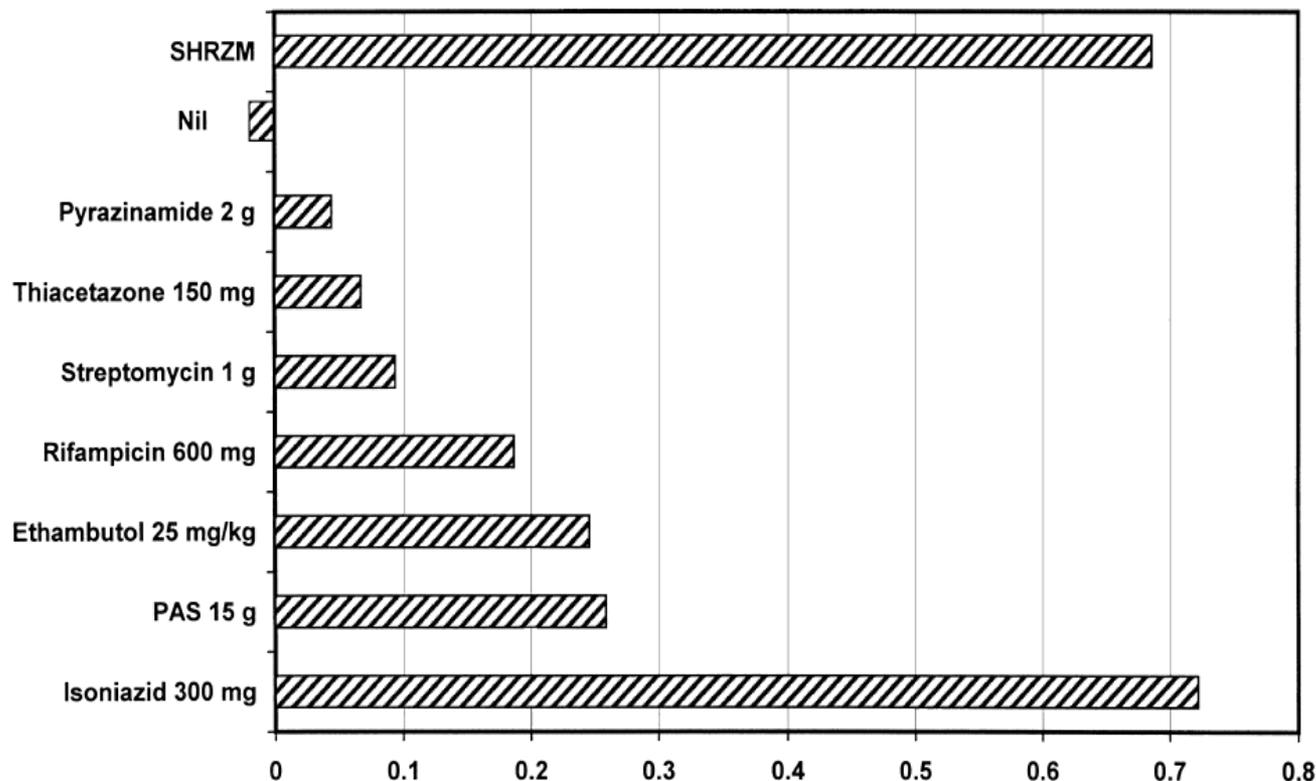
Antibiotiques	Activité sur les bacilles		Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible	Apport dans le traitement	
	À multiplication active (caverne) ~10 ⁸ bacilles	À multiplication lente			
		À pH acide (macrophage) ~10 ⁵ bacilles			À pH neutre (foyers caséeux) ~10 ⁵ bacilles
Isoniazide (INH)	++	+	0	10 ⁻⁶	Antibiotique le plus rapidement bactéricide
Rifampicine (RMP)	++	+	+	10 ⁻⁷	18 mois -> 9 mois
Pyrazinamide (PZA)	0	++	0	> 10 ⁻⁵	9 mois -> 6 mois
Éthambutol (EMB)	±	±	0	10 ⁻⁶	Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis

D. A. Mitchison

Department of Medical Microbiology, St George's Hospital Medical School, London, UK



EBA = early bactericidal effect (décroissance inoculum, log₁₀/j)

Cibles des principaux anti-BK

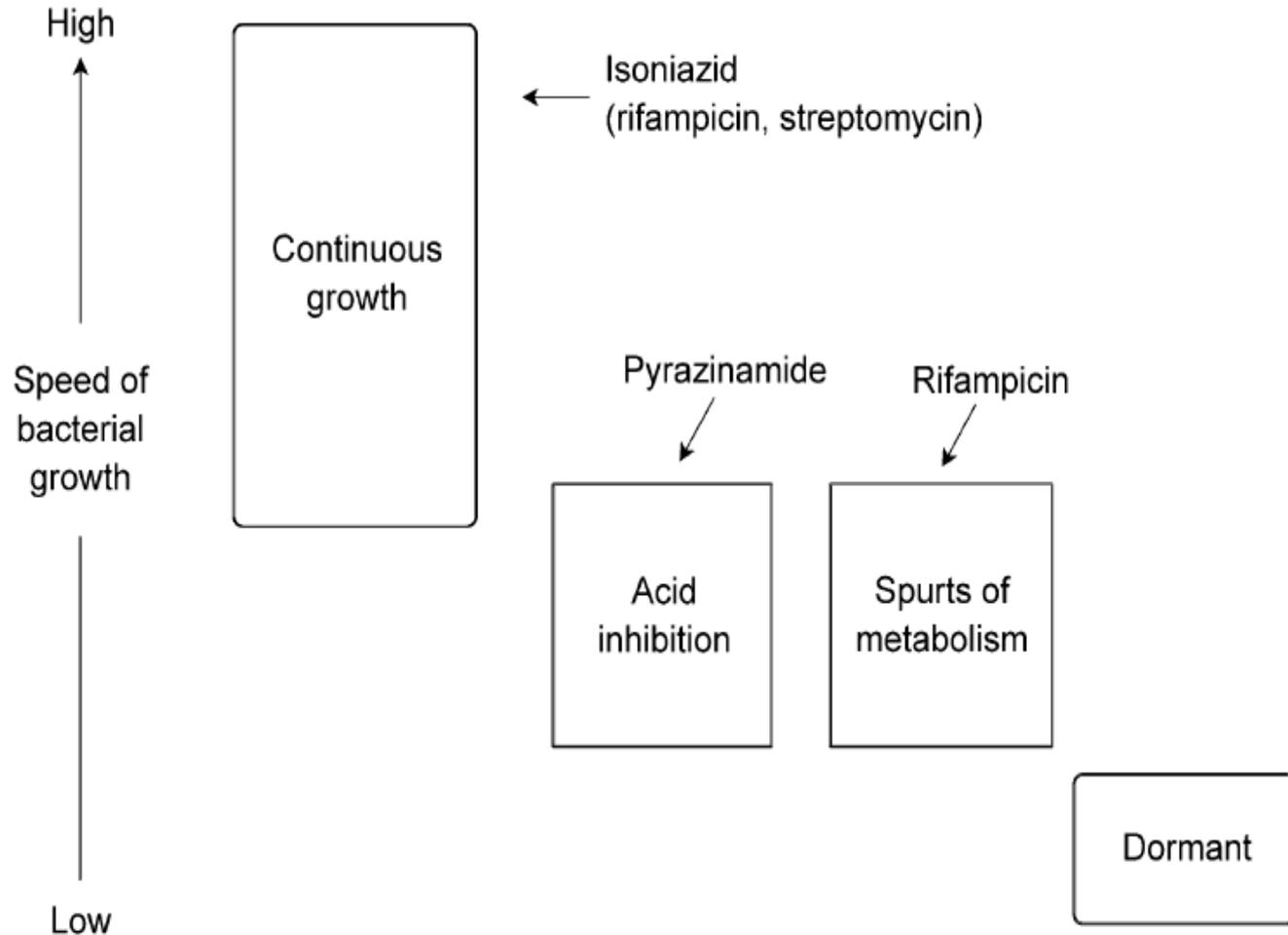
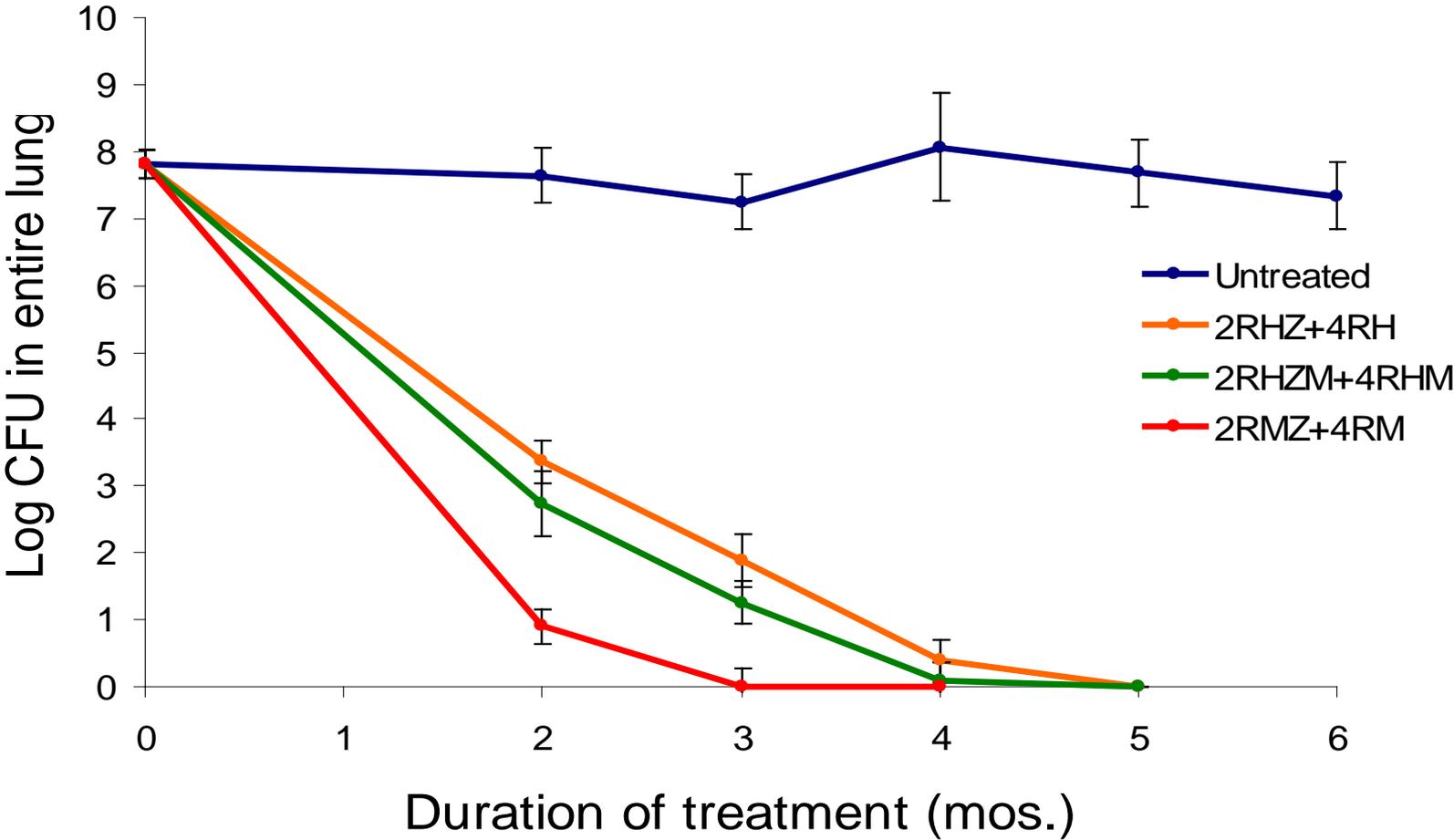


Figure 3.1 Hypothesis: Specific populations of the bacterial population in certain lesions are killed by different drugs. (Adapted from Mitchison, Treatment of tuberculosis, page 93.)

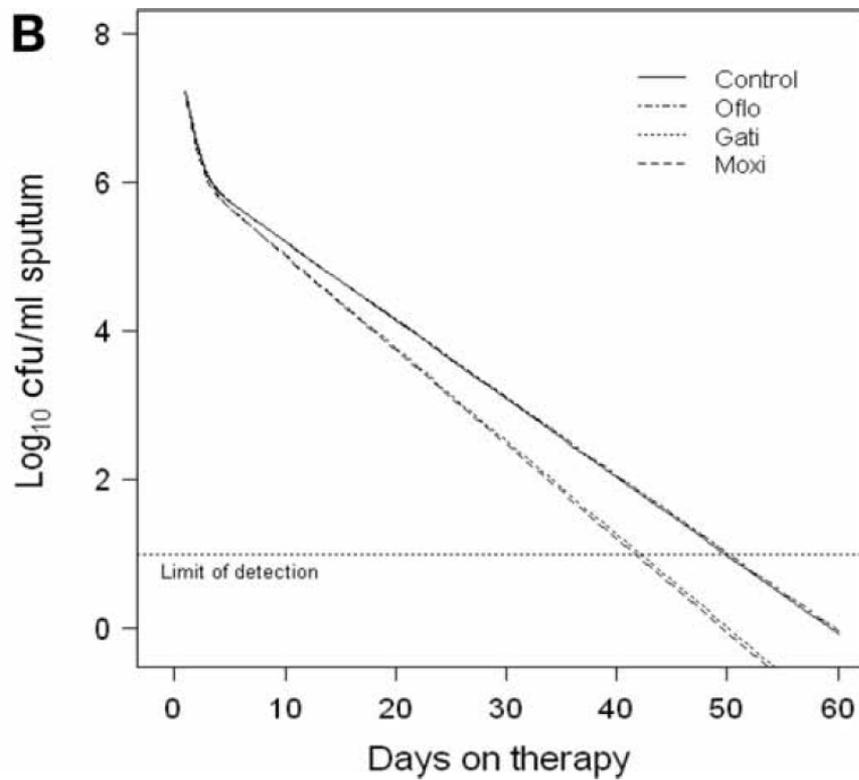
***La rifapentine et/ou les
nouvelles FQ
permettent-elles de
traiter une TB-maladie
pendant moins de 6
mois ?***

Activity of Moxifloxacin in Combination Therapy in the Mouse Model of Tuberculosis

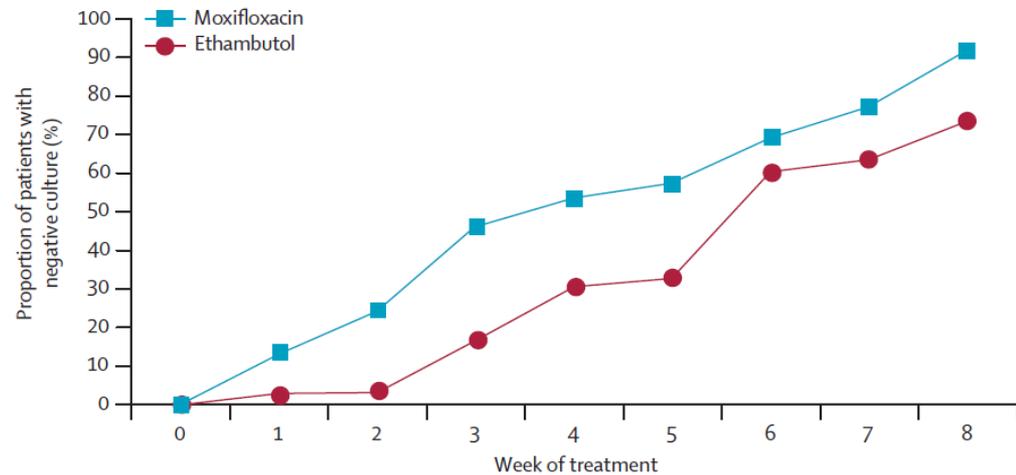


Effects of replacing ethambutol with moxi- or gati-floxacin in the first-line therapy of TB

Oflotub Study – South Africa



JHU/Rio Study – Brazil



A pivotal registration phase III, multicenter, randomized tuberculosis controlled trial: design issues and lessons learnt from the Gatifloxacin for TB (OFLOTUB) project

Essai randomisé international en ouvert

- Traitement ‘standard’ (2HRZE/4HR), vs. ‘court’, gatiflo (2HRZG/2HRG)

Table 1 Treatment regimens

Test regimen	Intensive phase (2 months)	< 50 kg (6 days/week)	≥ 50 kg (6 days/week)	Continuation phase (2 months)	< 50 kg (6 days/week)	≥ 50 kg (6 days/week)
	Combination tablet	3 tablets	4 tablets	Combination tablet	3 tablets	4 tablets
	Isoniazid 75 mg			Isoniazid 75 mg		
	Rifampidin 150 mg			Rifampicin 150 mg		
	Pyrazinamide 400 mg					
	Gatifloxacin 400 mg	1 tablet	1 tablet	Gatifloxacin 400 mg	1 tablet	1 tablet
Control regimen	Intensive phase (2 months)	< 50 kg (6 days/week)	≥ 50 kg (6 days/week)	Continuation phase (4 months)	< 50 kg (6 days/week)	≥ 50 kg (6 days/week)
	Combination tablet	3 tablets	4 tablets	Combination tablet	3 tablets	4 tablets
	Isoniazid 75 mg			Isoniazid 75 mg		
	Rifampidin 150 mg			Rifampicin 150 mg		
	Pyrazinamide 400 mg					
	Ethambutol 275 mg					

A pivotal registration phase III, multicenter, randomized tuberculosis controlled trial: design issues and lessons learnt from the Gatifloxacin for TB (OFLOTUB) project

Méthodologie

- **Non-infériorité, en ouvert** / patients jamais traités
- **Traitement en DOT tous les jours à la phase intensive**
- **Critère principal = composite (échec M12 post fin de traitement)**

Moyens

- **Consortium IRD, OMS <:UNICEF / Banque Mondiale / PNUD, etc..**
- **> 1800 adultes inclus** (Kenya, Bénin, Afrique Sud, Guinée, Sénégal)
- **2005-2008, inclusions / avril 2011 suivi M24 disponible pour tous**

Résultats ? Publication annoncée pour novembre 2013

NB. Remox-TB, essai similaire avec moxiflo, analyse en cours

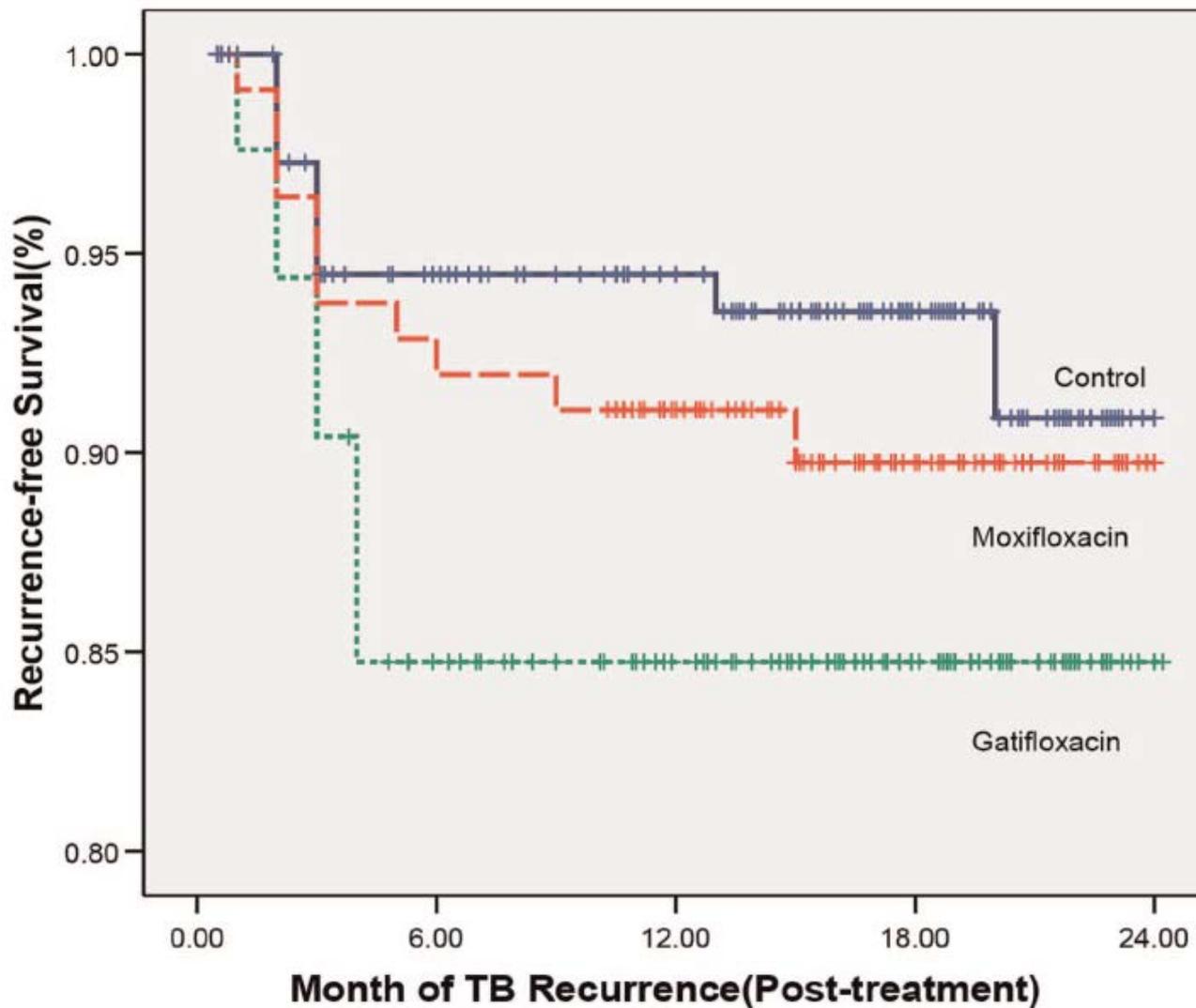
Randomized Clinical Trial of Thrice-Weekly 4-Month Moxifloxacin or Gatifloxacin Containing Regimens in the Treatment of New Sputum Positive Pulmonary Tuberculosis Patients

Méthodologie

- Multicentrique Inde, non-infériorité, TB pulmonaires jamais traitées
- 2HRZE/4HR vs. 'court', gatiflo (2HRZG/2HRG) ou moxiflo (2HRZM/2HRM)
- Traitement 3/semaine (DOT)
- Critère principal = composite (échec M12 post fin de traitement)

Résultats

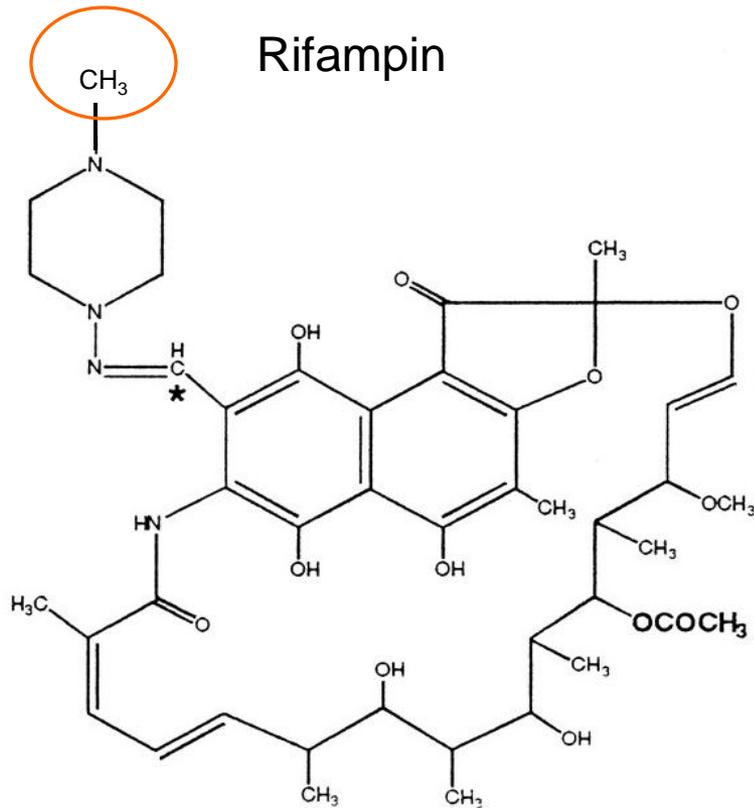
- Essai interrompu prématurément après 416 patients inclus
- Echec à M24:
15% (gatiflo), 10% (moxiflo) vs. 6% (standard, 6 mois), $P < 0.01$



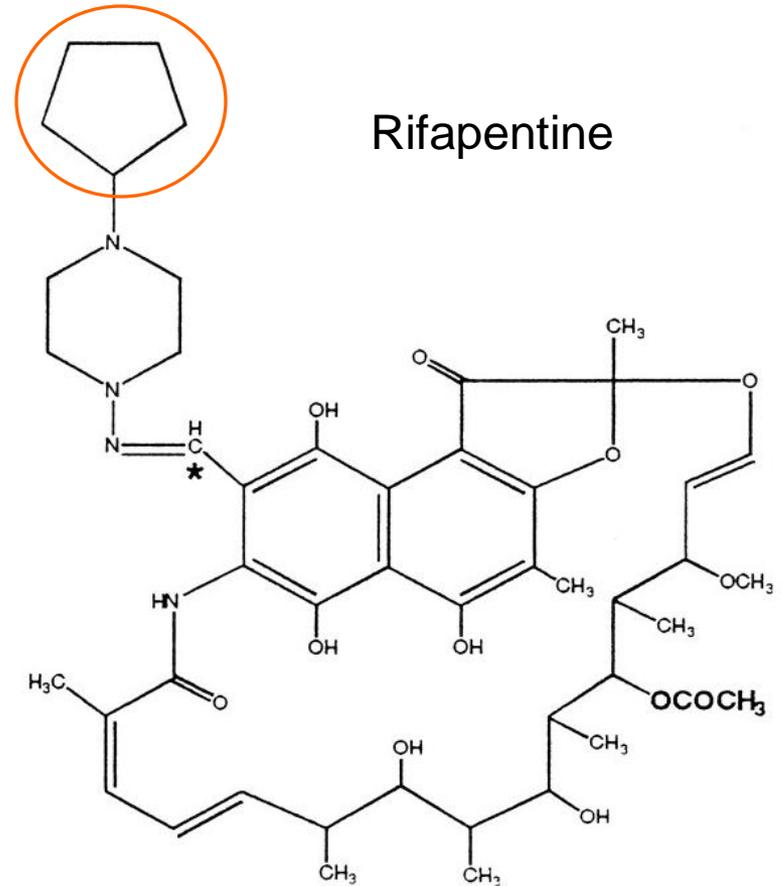
=> les FQ en 3 prises/semaine ne permettent pas de traiter < 6 mois

Rifampin vs. Rifapentine

Increased potency and longer half-life

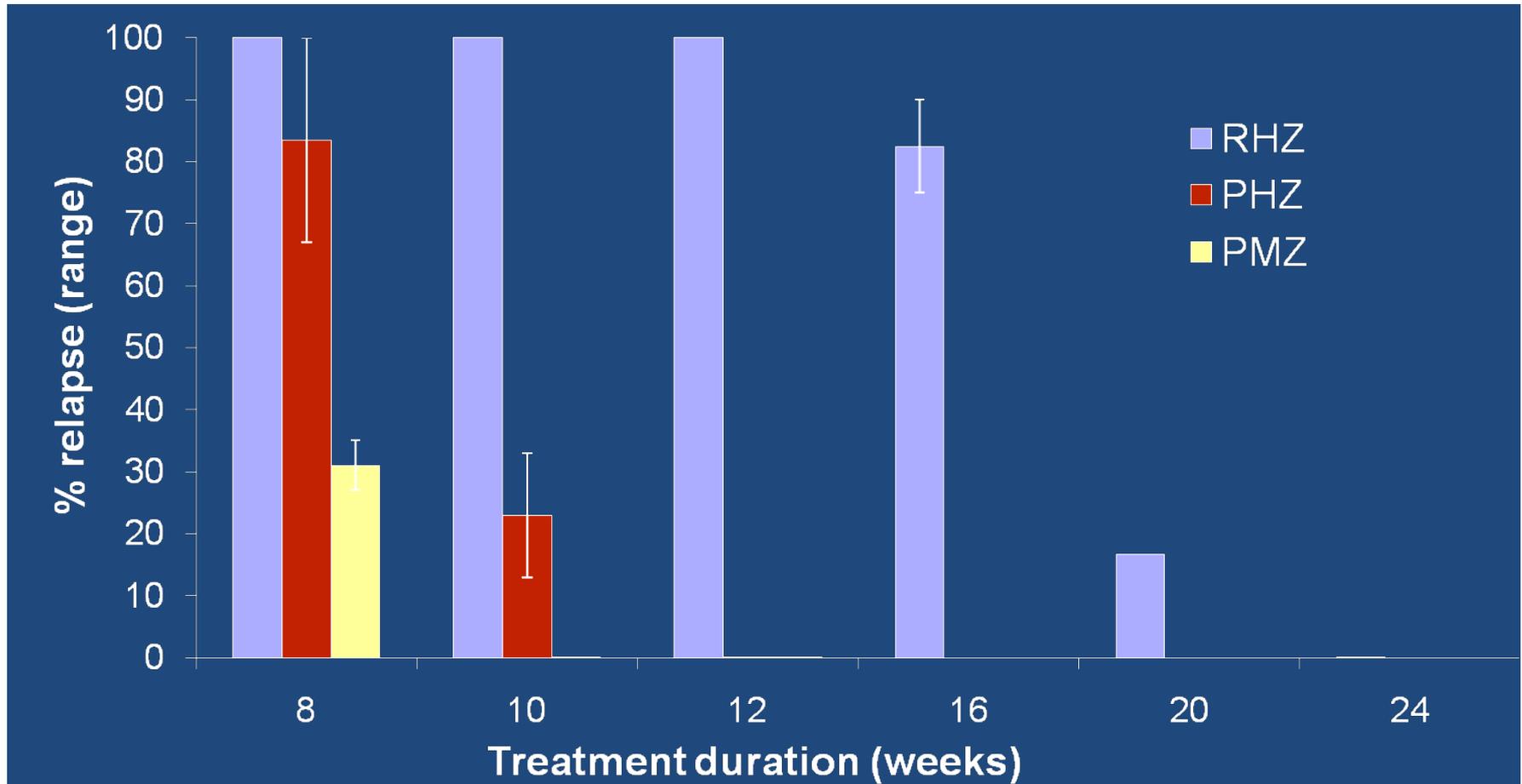


$t_{1/2} = 2-3$ hrs
MIC = 2.0



$t_{1/2} = 10-15$ hrs
MIC = 0.5

Replacing rifampin with rifapentine (P) halves the treatment duration needed for cure in mice



Rosenthal et al., PLoS Medicine (2007); 4:e344
Other unpublished data from Nuermberger et al

Rosenthal et al., AJRCCM (2008); 178:989

Current studies of Rifapentine/Moxifloxacin

RioMar (TBTC/NIH)

Phase 2 trial of rifapentine (450 mg) and moxi with INH and PZA in intensive phase of TB therapy



RioMAR TB

Rio Moxi and Rifapentine for TB Trial

TBTC Study 31

Phase 3 trial of 4-month high dose rifapentine or 3-month rifapentine/moxi regimen vs 6-month control (in development)



Traitement des TB multi-résistantes (MDR, XDR)

**NB. Une affaire d'experts !
(CNR Myrma, la Pitié, N. Véziris)**

Classification anti-TB (1)

Daily dose

1 First-line oral anti-tuberculosis drugs (use all possible drugs)

Isoniazid	5 mg/kg
Rifampicin	10 mg/kg
Ethambutol	15 mg/kg
Pyrazinamide	25–30 mg/kg

2 Fluoroquinolones (use only one, because they share genetic targets)

Ofloxacin	15 mg/kg
Levofloxacin	15 mg/kg (750–1000 mg)
Moxifloxacin	7.5–10 mg/kg (400 mg)

3 Injectable anti-TB drugs (use only one, because they have very similar genetic targets)

Streptomycin	15 mg/kg
Kanamycin	15 mg/kg
Amikacin	15 mg/kg
Capreomycin	15 mg/kg

Classification anti-TB (2)

Daily dose

4 Other less effective second-line anti-tuberculosis drugs (use all possible drugs if necessary)

Ethionamide/prothionamide

15 mg/kg

Cycloserine/terizidone

15 mg/kg

p-aminosalicylic acid

150 mg/kg

5 Other less effective drugs or drugs with limited clinical experience (use all possible drugs if necessary)

Clofazimine

100 mg

Amoxicillin/clavulanate

875/125 mg/12 hours

Linezolid

600 mg

Imipenem

500–1000 mg/6 hours

Clarithromycin

500 mg/12 hours

High-dose isoniazid

10–15 mg/kg

Thiacetazone

150 mg

Table 8.3 Chemotherapy in tuberculosis: activity of the different anti-tuberculosis drugs

<i>Activity</i>	<i>Prevention of resistance</i>	<i>Bactericidal activity</i>	<i>Sterilising activity</i>	<i>Toxicity</i>
High	Rifampicin Isoniazid Ethambutol	Isoniazid Rifampicin	Rifampicin Pyrazinamide New FQs?	PAS Ethionamid Cycloserine Linezolid
Moderate	Injectables FQs Ethionamide Cycloserine PAS Linezolid?	Injectables FQs Linezolid?	FQs Injectables Isonizide Linezolid?	Injectables Pyrazinamide
Low	Pyrazinamide	Ethionamide Pyrazinamide	Isoniazid	Ethambutol Rifampicin Isoniazid FQs

Patient: Year												
Drug	January	February	March	April	May	June	July	August	September	October	November	December
H												
R												
Z												
E												
S												
Kn												
Ak												
Cm												
Ofi												
Lf												
Mx												
Eth/Pth												
Pas												
Cs												
Cfz												
Lz												
*												
*												
Smear**												
Culture***												
DST****												
	H: Isoniazid	R: Rifampicin	Z: Pyrazinamide	E: Ethambutol	S: Streptomycin	Kn: Kanamycin	Ak: Amikacin	Cm: Capreomycin	Ofi: Ofloxacin	Lf: Levofloxacin	Mx: Moxifloxacin	Eth: Ethionamide
	Pas: PAS	Cs: Cycloserine	Cfz: Clofazimine	Lz: Linezolid	*Others							
Smear: Date and Result // *Culture: Date and result *****DST: Date and Result												

Figure 8.1 Model of drug history (from Caminero, *A Tuberculosis Guide for Specialist Guidelines for management of MDR-TB. Caminero J et al. IUTLD 2013*)

Number of drugs	“At least four effective drugs” never used in the past or proved susceptible by DST taking into account DST reliability and cross-resistance
Drug selection	<ul style="list-style-type: none"> • Use FLDs if still effective • One injectable • One new-generation FQ • Use Group 4 drugs until four effective drugs found • If necessary, use Group 5 drugs to strengthen the regimen or when four effective drugs are not found within the previous groups; count two Group 5 drugs as one effective drug
Length of injectable administration	<ul style="list-style-type: none"> • At least 4 months after smear or culture conversion • Longer if there are not three effective drugs during continuation phase or if they are from Group 5
Surgery	<p>Consider only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Few effective drugs are available • Localised lesions • Sufficient respiratory reserve

Le régime 'Bangladesh' pour les TB-MDR

(pas d'antibiogramme, coût 220 USD, succès 80%)

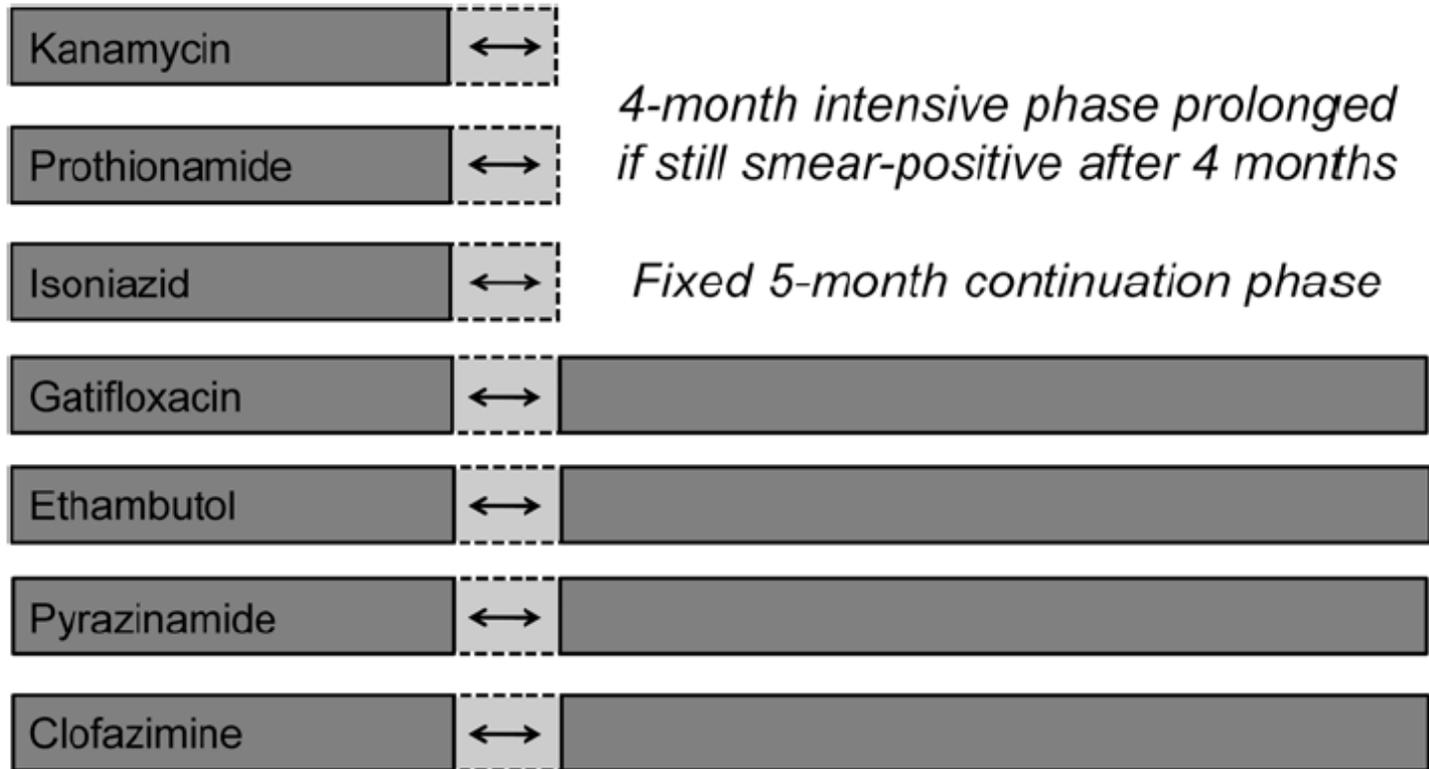


Figure 13.3 Bangladesh regimen: minimum duration of 9 months with drugs used in the intensive phase and throughout. (Data from Van Deun, Kya Jai Maug et al.)

Global TB Drug Pipeline ¹

Discovery

Preclinical Development

Clinical Development

Lead Optimization

Early Stage Development

GLP Tox.

Phase I

Phase II

Phase III

Cyclopeptides	CPZEN-45	PBTZ169	AZD5847	Delamanid (OPC-67683)
Diarylquinoline	DC-159a	TBA-354	Bedaquiline (TMC-207)	Gatifloxacin
DprE Inhibitors	Q203		Linezolid	Moxifloxacin
InhA Inhibitor	SQ609		Novel Regimens ²	Rifapentine
LeuRS Inhibitor	SQ641		PA-824	
Macrolides	TBI-166		Rifapentine	
Mycobacterial Gyrase Inhibitors			SQ-109	
Pyrazinamide Analogs			Sutezolid (PNU-100480)	
Ruthenium(II) Complexes				
Spectinamides				
Translocase-1 Inhibitor				

Chemical classes: fluoroquinolone, rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone

¹ Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php> and ongoing projects without a lead compound series identified can be viewed at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline-discovery.php>.

² Combination regimens: NC-001 -(J-M-Pa-Z), phase 2a, [NCT01215851](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01215851); NC-002-(M-Pa-Z), phase 2b, [NCT01498419](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01498419); NC-003-(C-J-Pa-Z), phase 2a, [NCT01691534](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01691534); PanACEA-MAMS-TB-01-(H-R-Z-E-Q-M), phase 2b, [NCT01785186](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01785186).



www.newtbdrugs.org

Updated: June 2013

Global TB Drug Pipeline ¹

Discovery

Preclinical Development

Clinical Development

Lead Optimization

Early Stage Development

GLP Tox.

Phase I

Phase II

Phase III

Cyclopeptides

CPZEN-45

PBTZ169

AZD5847

Delamanid
(OPC-67683)

Diarylquinoline

DC-159a

TBA-354

Bedaquiline
(TMC-207)

Gatifloxacin

DprE Inhibitors

Q203

Linezolid

Moxifloxacin

InhA Inhibitor

SQ609

Novel Regimens²

Rifapentine

LeuRS Inhibitor

SQ641

PA-824

Macrolides

TBI-166

Rifapentine

Mycobacterial Gyrase
Inhibitors

Pyrazinamide Analogs

SQ-109

Ruthenium(II)

Complexes

Sutezolid

Spectinamides

(PNU-100480)

Translocase-1 Inhibitor

Chemical classes: fluoroquinolone, rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone

¹ Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php> and ongoing projects without a lead compound series identified can be viewed at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline-discovery.php>.

² Combination regimens: NC-001 -(J-M-Pa-Z), phase 2a, [NCT01215851](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01215851); NC-002-(M-Pa-Z), phase 2b, [NCT01498419](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01498419); NC-003-(C-J-Pa-Z), phase 2a, [NCT01691534](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01691534); PanACEA-MAMS-TB-01-(H-R-Z-E-Q-M), phase 2b, [NCT01785186](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01785186).



www.newtbdrugs.org

Updated: June 2013

Global TB Drug Pipeline ¹

Discovery

Preclinical Development

Clinical Development

Lead Optimization

Early Stage Development

GLP Tox.

Phase I

Phase II

Phase III

Cyclopeptides

CPZEN-45

PBTZ169

AZD5847

Delamanid
(OPC-67683)

Diarylquinoline

DC-159a

TBA-354

Bedaquiline
(TMC-207)

Gatifloxacin

DprE Inhibitors

Q203

Linezolid

Moxifloxacin

InhA Inhibitor

SQ609

Novel Regimens²

Rifapentine

LeuRS Inhibitor

SQ641

PA-824

Rifapentine

Macrolides

TBI-166

SQ-109

Sutezolid

(PNU-100480)

Mycobacterial Gyrase
Inhibitors

Pyrazinamide Analogs

Ruthenium(II)

Complexes

Spectinamides

Translocase-1 Inhibitor

Chemical classes: fluoroquinolone, rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone

¹ Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php> and ongoing projects without a lead compound series identified can be viewed at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline-discovery.php>.

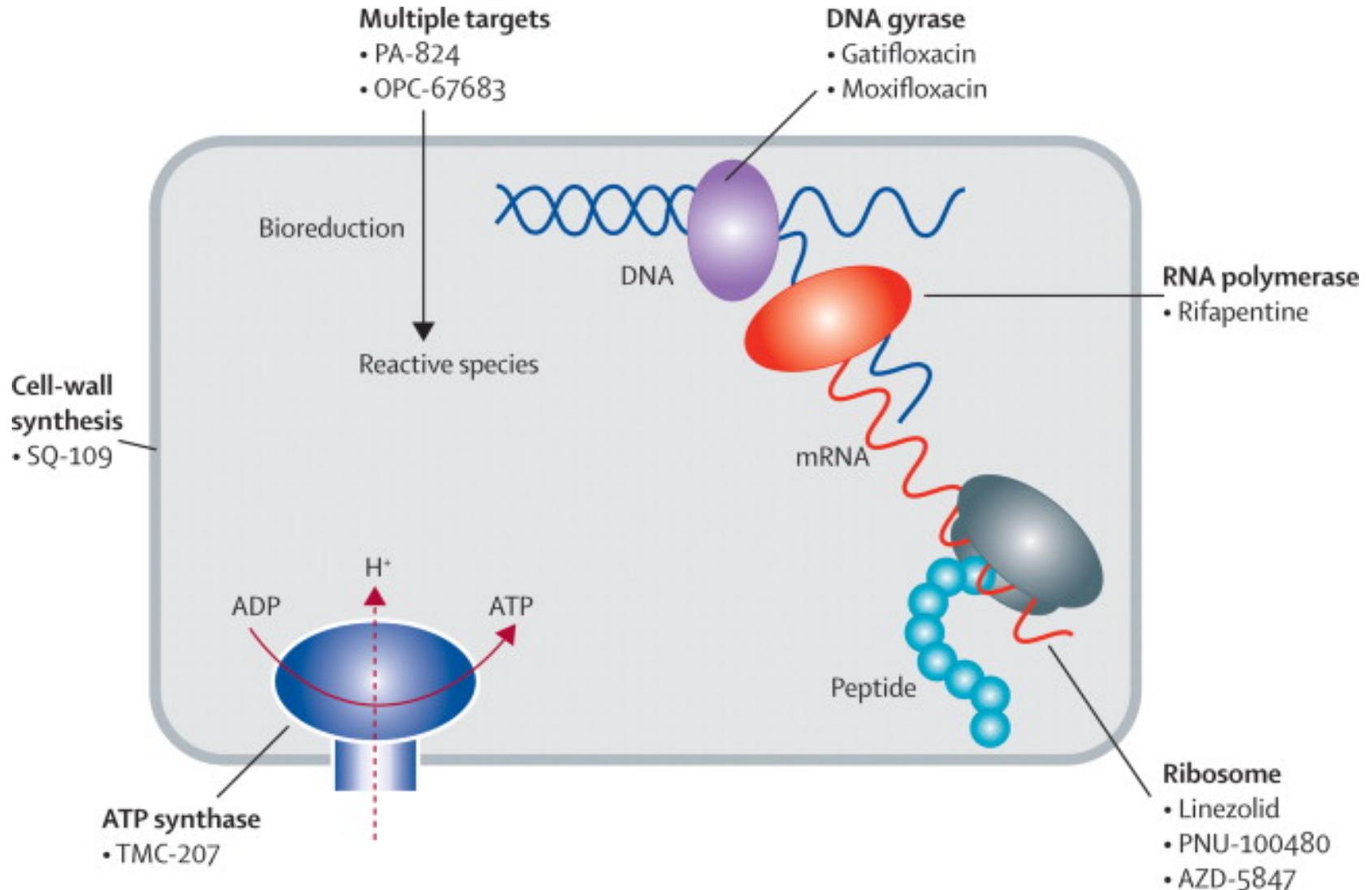
² Combination regimens: NC-001 -(J-M-Pa-Z), phase 2a, [NCT01215851](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01215851); NC-002-(M-Pa-Z), phase 2b, [NCT01498419](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01498419); NC-003-(C-J-Pa-Z), phase 2a, [NCT01691534](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01691534); PanACEA-MAMS-TB-01-(H-R-Z-E-Q-M), phase 2b, [NCT01785186](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01785186).



www.newtbdrugs.org

Updated: June 2013

Bacterial Targets of New Drugs for TB



Bedaquiline (J) activity in mice

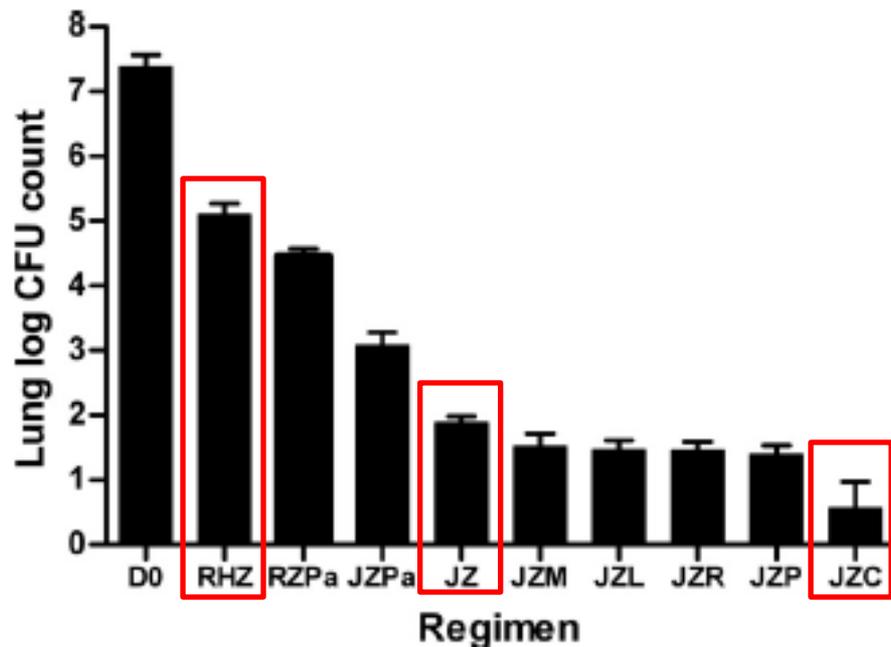


FIG. 4. Mean lung log₁₀ CFU counts (±SD) after 1 month of treatment in experiment 1. Abbreviations: R, rifampin; H, isoniazid; Z, pyrazinamide; J, TMC207; Pa, PA-824; M, moxifloxacin; L, linezolid; P, rifapentine; C, clofazimine.

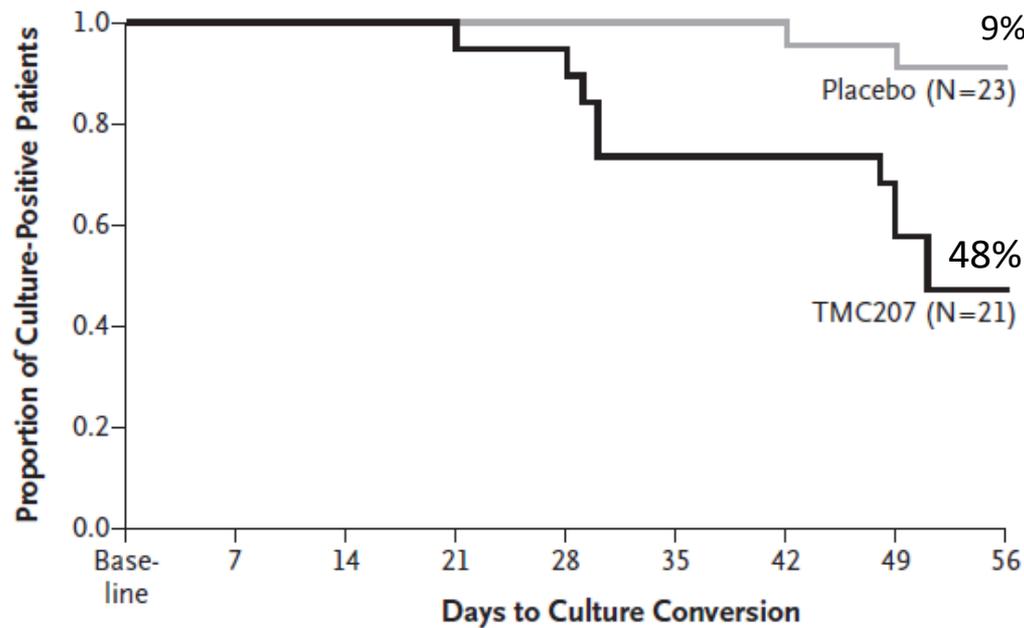
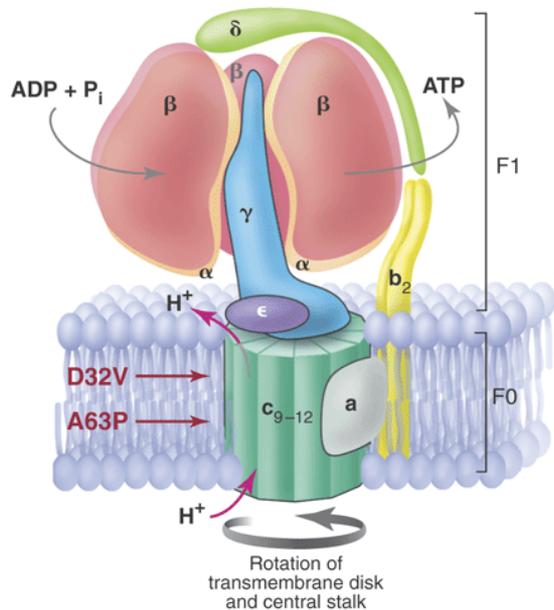
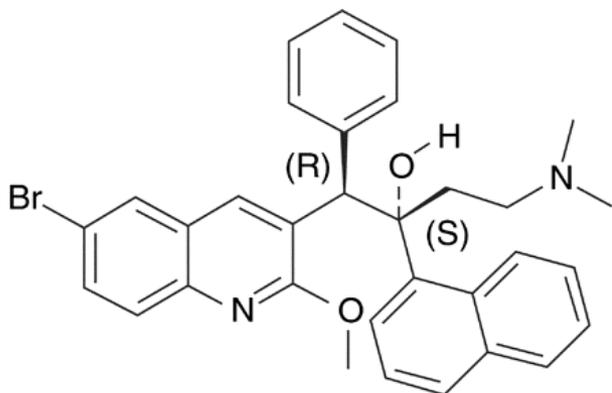
TABLE 3. Proportions of mice with *M. tuberculosis*-positive cultures 3 months after completing treatment in experiment 1

Drug regimen	No. positive/total (%) after treatment for:				
	2 mo	3 mo	4 mo	5 mo	6 mo
RIF + PZA + INH ^b	ND ^a	ND	7/14 (50)	2/14 (14)	0/14 (0)
RIF + PZA + PA-824	ND	15/15 (100)	12/13 (92)		
TMC + PZA	ND	0/15 (0)	0/15 (0)		
TMC + PZA + PA-824	ND	1/15 (7)	0/13 (0)		
TMC + PZA + MXF	ND	1/15 (7)	0/15 (0)		
TMC + PZA + LZD	ND	0/15 (0)	0/15 (0)		
TMC + PZA + RIF	ND	0/15 (0)	0/15 (0)		
TMC + PZA + RPT	0/15 (0)	0/14 (0)	0/15 (0)		
TMC + PZA + CFZ	0/14 (0)	1/14 (7)	0/15 (0)		

^a ND, not done.

^b In the RIF-PZA-INH regimen, PZA was given for the first 2 months only.

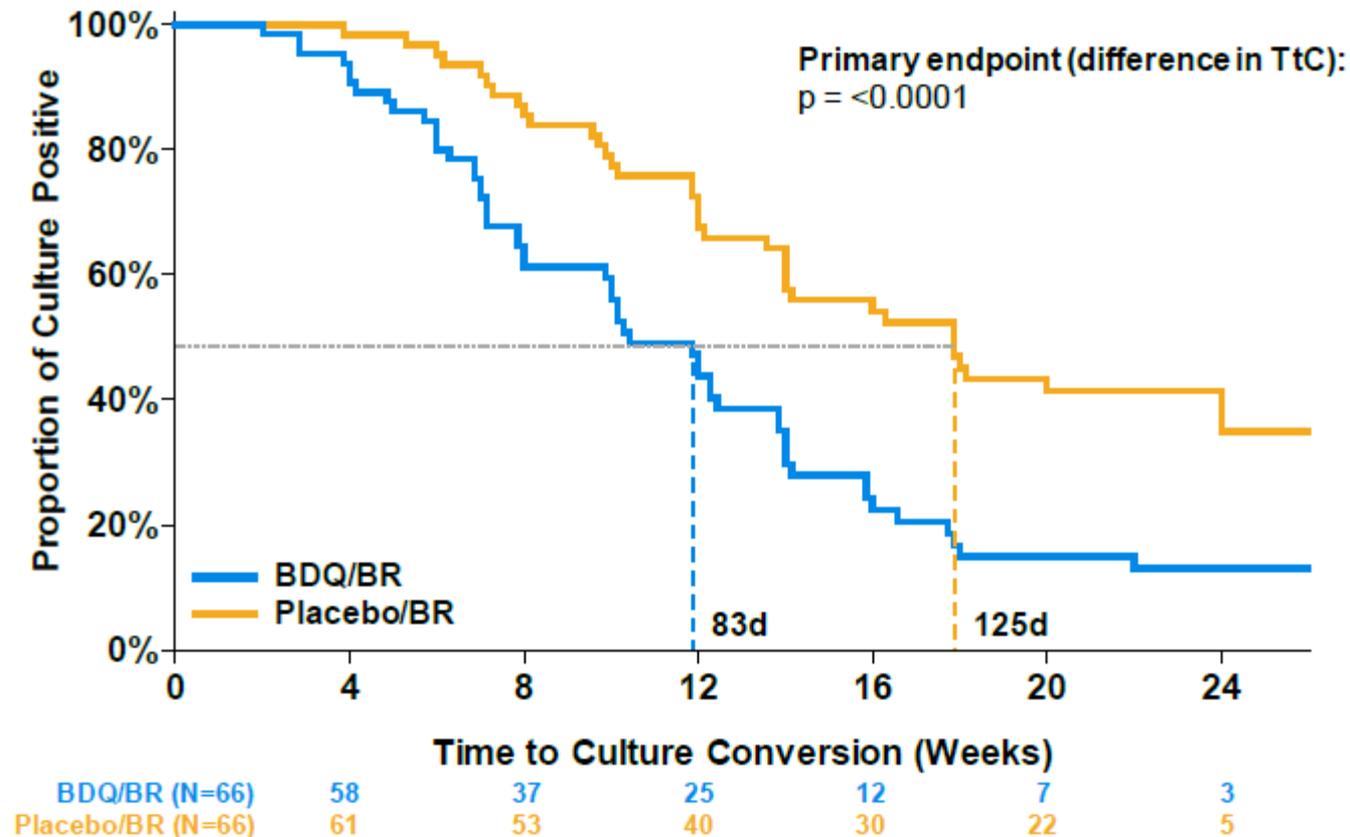
Bedaquiline (TMC207) Placebo-Controlled Trial with OBR in MDR-TB



No. at Risk							
Placebo							
TMC207		19	18	16	22	21	11

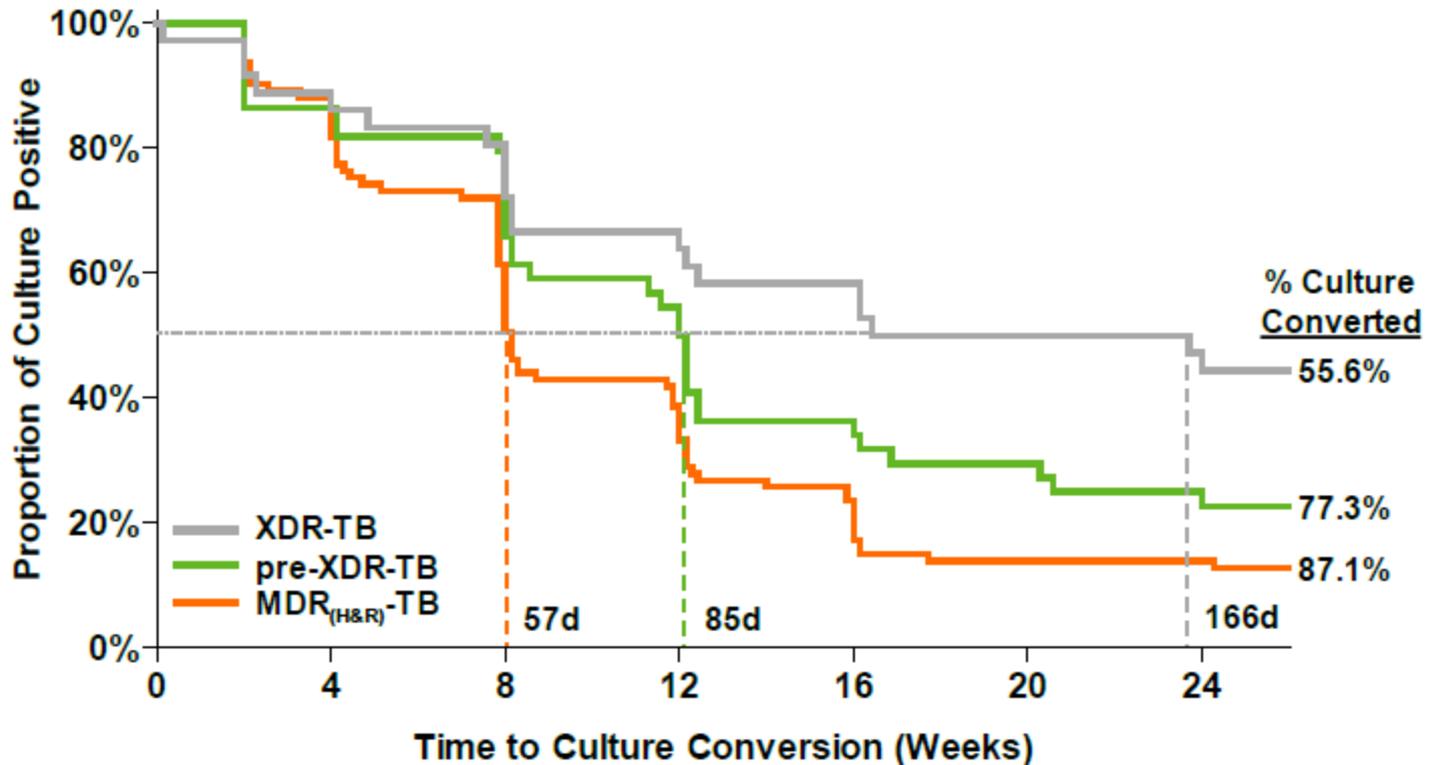
Janssen (Tibotec) Phase 2 Trial (24 week treatment)

C208 Stage 2: Time to Culture Conversion (Wk 24 – mITT)



Open-label study of varying degrees of drug resistance (Janssen data)

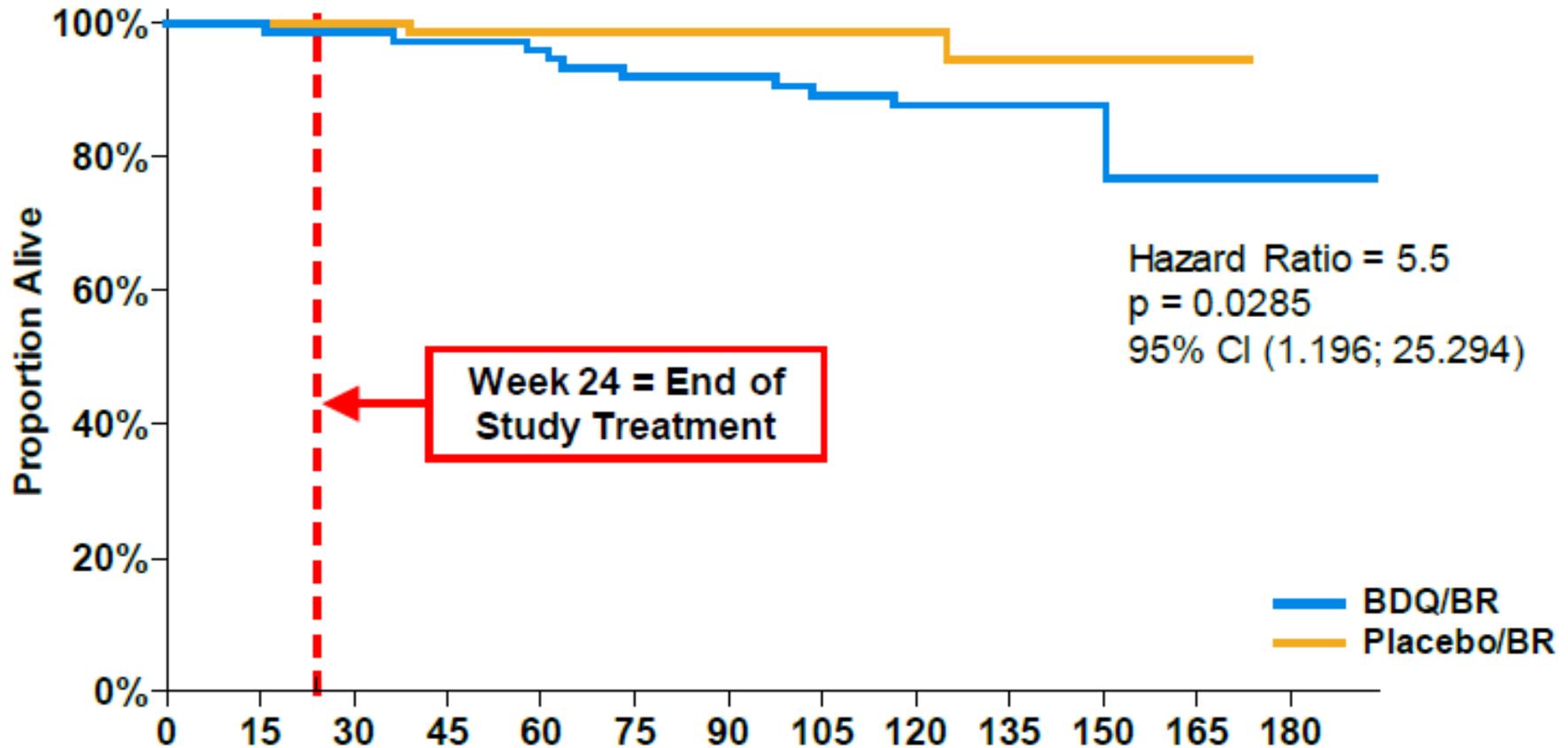
C209: Proportion of Culture Positive Subjects in Subgroups by Extent of Resistance (End-Censored, M = F) (Wk 24 – mITT)



	0	4	8	12	16	20	24
XDR-TB (N=36)	29	22	19	15	13	11	
pre-XDR-TB (N=44)	35	25	16	12	11	8	
MDR _(H&R) -TB (N=93)	68	39	23	7	5	5	

Bedaquiline Adverse Events

- QTc prolongation >450 ms – 27% vs 8%



12/28/12: Sirturo™ licensed by FDA

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use SIRTURO™ safely and effectively. See full prescribing information for SIRTURO.

SIRTURO™ (bedaquiline) Tablets
Initial U.S. Approval – 2012

WARNINGS:

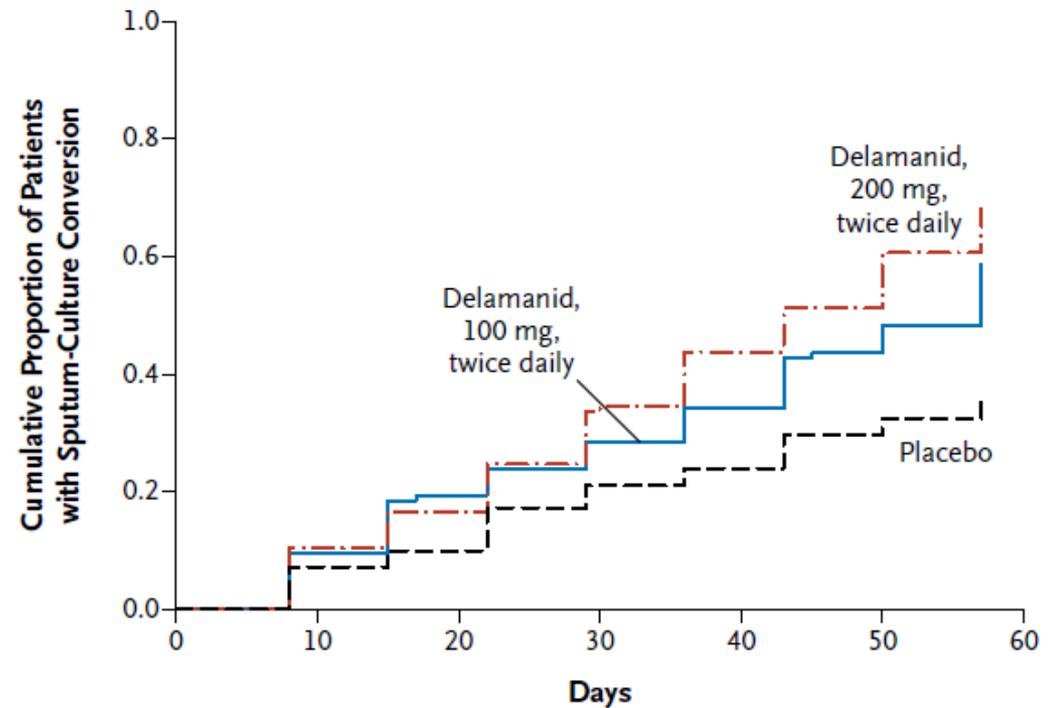
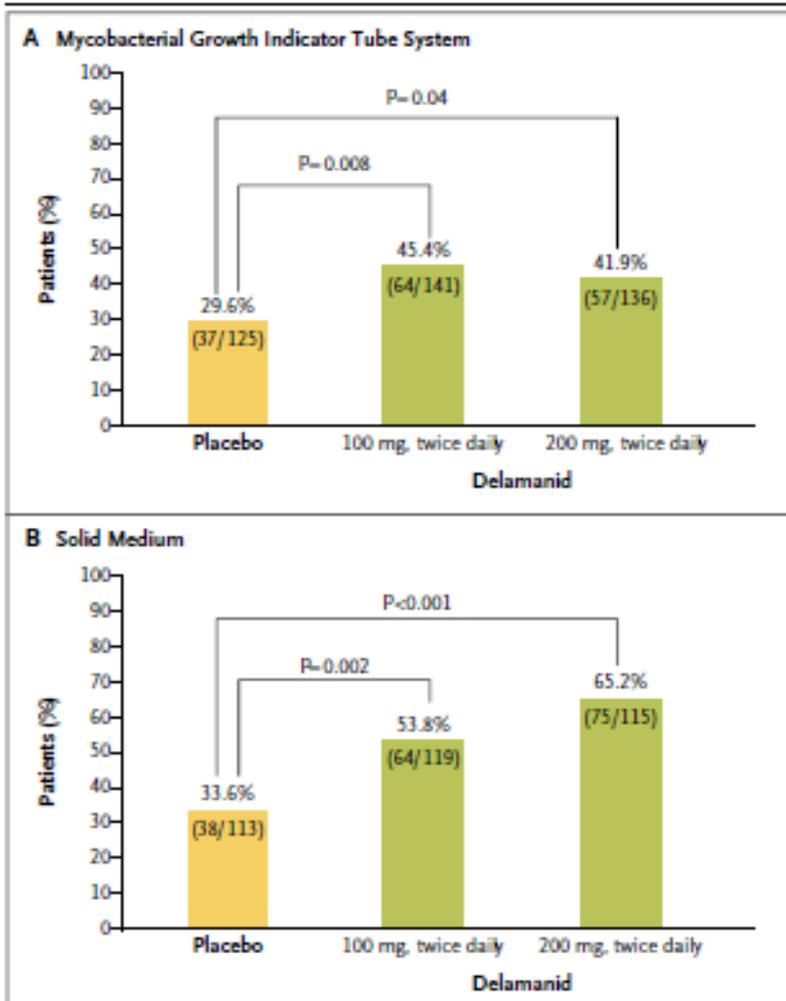
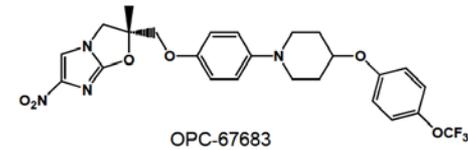
See Full Prescribing Information for complete boxed warning.

- An increased risk of death was seen in the SIRTURO treatment group (9/79, 11.4%) compared to the placebo treatment group (2/81, 2.5%) in one placebo-controlled trial. Only use SIRTURO when an effective treatment regimen cannot otherwise be provided.
- QT prolongation can occur with SIRTURO. Use with drugs that prolong the QT interval may cause additive QT prolongation.

-----INDICATIONS AND USAGE-----

SIRTURO is a diarylquinoline antimycobacterial drug indicated as part of combination therapy in adults (≥ 18 years) with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). Reserve SIRTURO for use when an effective treatment regimen cannot otherwise be provided. SIRTURO is not indicated for the treatment of latent, extra-pulmonary or drug-sensitive tuberculosis. (1)

Delamanid Placebo-Controlled Trial with OBR in MDR-TB





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26 July 2013
EMA/446276/2013
EMA/H/C/002552

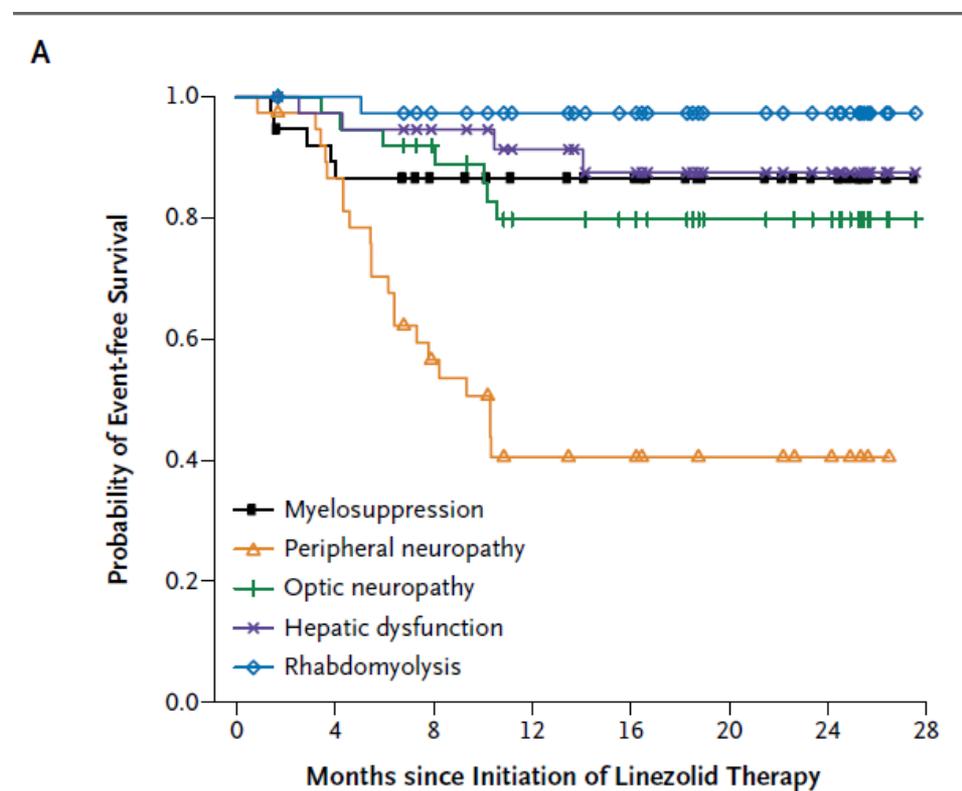
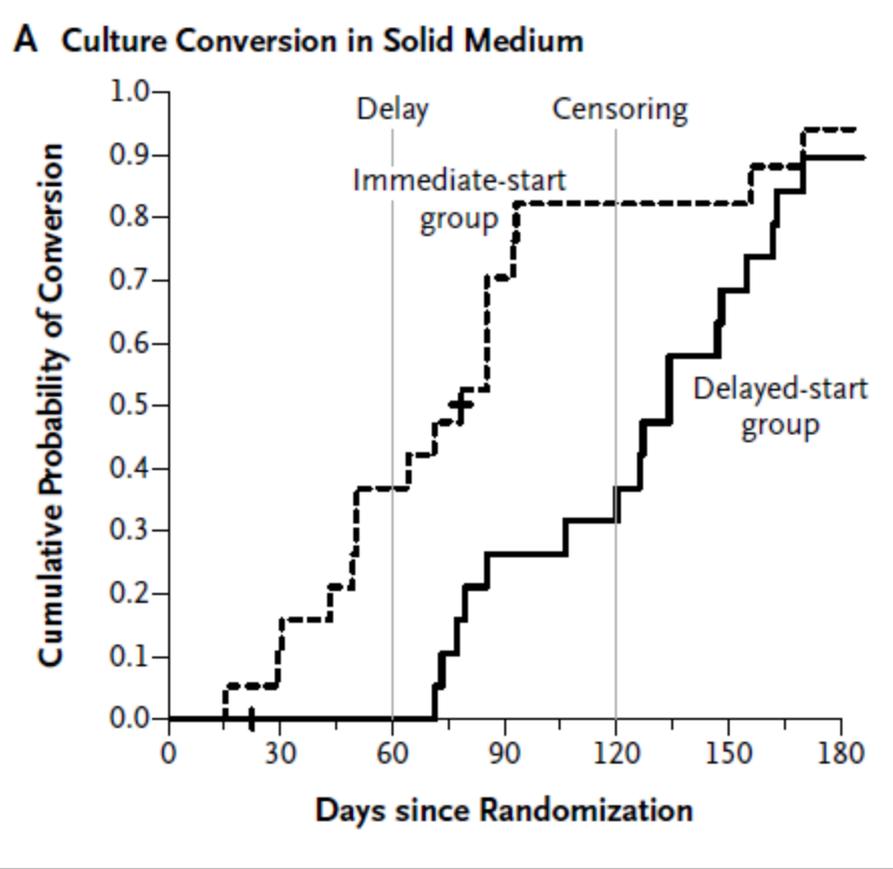
Questions and answers

Refusal of the marketing authorisation for Delamanid (delamanid)

On 25 July 2013, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a negative opinion, recommending the refusal of the marketing authorisation for the medicinal product Delamanid, intended for the treatment of multi-drug resistant tuberculosis.

The company that applied for authorisation is Otsuka Novel Products GmbH. It may request a re-examination of the opinion within 15 days of receipt of notification of this negative opinion.

Effect of Linezolid in Patients with Refractory XDR Tuberculosis



Clofazimine added to an MDR TB regimen in the mouse model

