



# Best of Tuberculose

Vincent Dubée  
CHU d'Angers



**Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :**

**Intervenant :** Vincent DUBEE

**Titre :** Best of Tuberculose

L'orateur ne  
souhaite pas  
répondre

Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI



NON

Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI



NON

Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations MSD, GSK



OUI

NON

Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI



NON

# Impacts de la suspension de l'obligation vaccinale BCG

## The Emergence of Non-Tuberculous Mycobacterial Lymphadenitis in Children After the Discontinuation of Mandatory BCG Immunization in France

A. Lacroix, C. Piau, P. Lanotte, A. Carricajo, A. Guillouzouic, O. Peuchant, A. Cady, C. Dupin, M.-S. Fangous, C. Martin, M.-E. Cariou, F. Le Gall, P. Bemer, and P. Tattevin

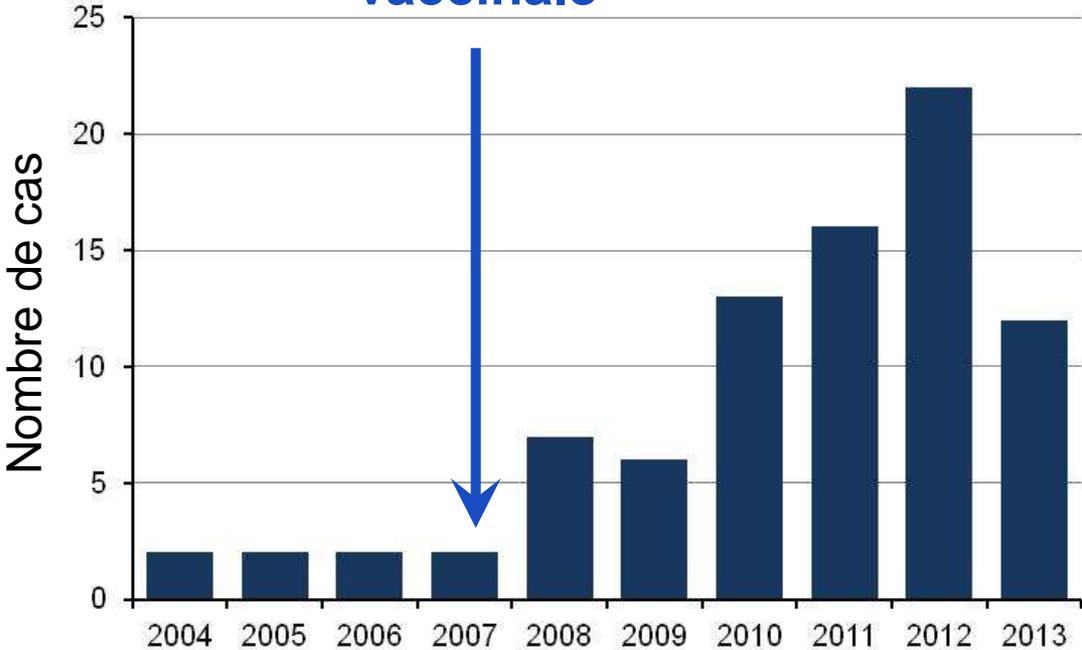
The Pediatric Infectious Disease Journal, 2018

- ▶ Etude rétrospective 2004-2013
- ▶ 11 hôpitaux du réseau MYCOMED



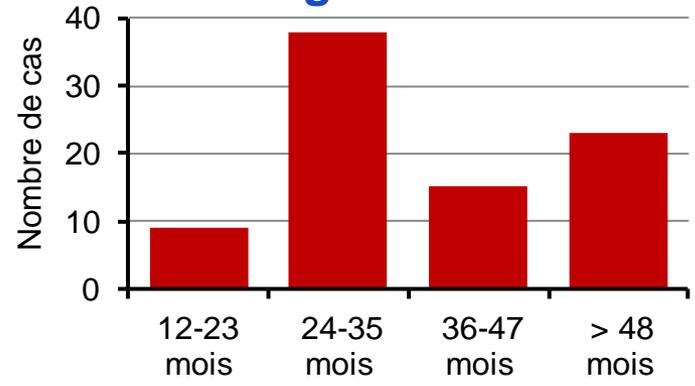
# Impacts de la suspension de l'obligation vaccinale BCG

## Suspension obligation vaccinale



Paramètre	Valeur (n = 85)
Sex ratio (M/F)	0.6 (32/53)
<i>M. avium</i>	62.3%
<i>M. intracellulare</i>	15.3%
<i>M. lentiflavum</i>	12.9%

## Âge des cas



# IDR, Quantiferon et risque de TB maladie

*Lancet Infect Dis 2017*

## Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up results of a population-based, multicentre, prospective cohort study



Lei Gao\*, Xiangwei Li\*, Jianmin Liu\*, Xinhua Wang\*, Wei Lu\*, Liqiong Bai\*, Henan Xin, Haoran Zhang, Hengjing Li, Zongde Zhang, Yu Ma, Mufei Li, Boxuan Feng, Jiang Du, Hongtao Sui, Rong Zhao, Haoxiang Su, Shouguo Pan, Ling Guan, Fei Shen, Jian He, Shumin Yang, Hongyan Si, Xu Cheng, Zuhui Xu, Yunhong Tan, Tianzhu Chen, Weiguo Xu, Hong Peng, Zhijian Wang, Tao Zhu, Xiaoyou Chen, Xinhua Zhou, Xueling Guan, Qi Jin, for the LATENTTB-NSTM study team†

## OBJECTIF : Décrire le risque d'évolution vers une TB maladie chez les patients atteints d'ITL selon le résultat de l'IDR et du Quantiferon

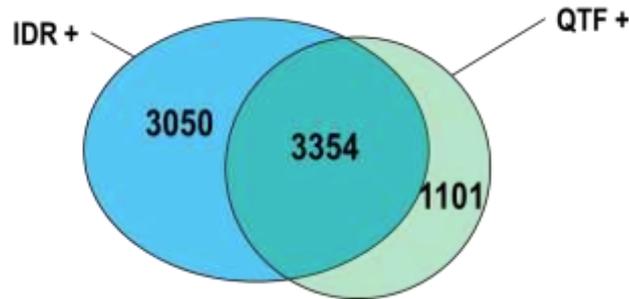
Prospectif 2013-2015 multicentrique (Chine)

7505 patients IDR  $\geq$  10 mm et/ou Quantiferon  $\geq$  0,35 UI/ml

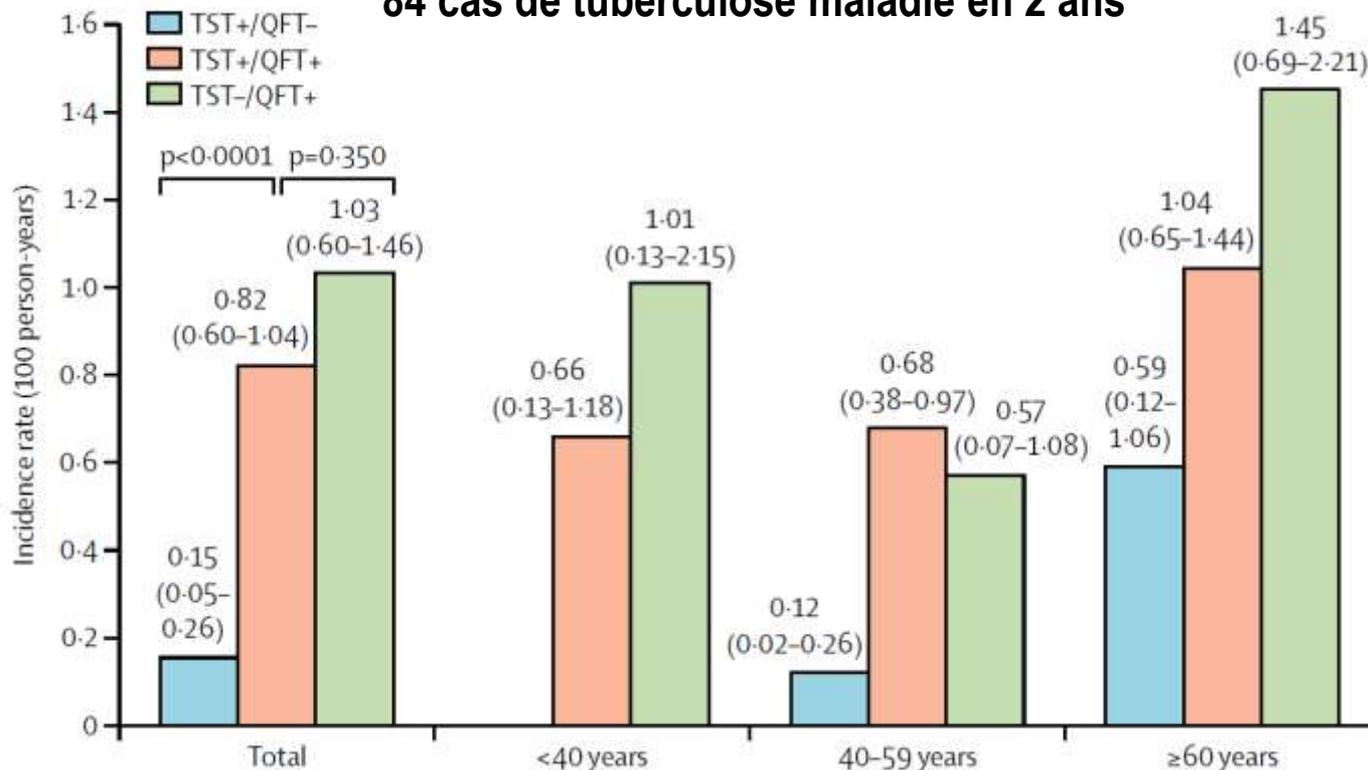
65% vaccinés par le BCG

Recherche active de TB maladie pendant 2 ans

# IDR, Quantiferon et risque de TB maladie



84 cas de tuberculose maladie en 2 ans



**FDR de TB maladie**  
 Sexe masculin (OR 2,4)  
 ATCD de TB (OR 5,4)

# IDR et méthotrexate

## High Rates of Tuberculin Skin Test Positivity due to Methotrexate Therapy: False Positive Results?

Arias-Guillén M *et al*, Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2018

393 patients (90 SPA, 120 PR, 126 Rhum Pso)

Dose hebdomadaire de MTX	n	Résultat de l'IDR		aOR
		Négative	Positive	
0	253	77%	23%	1.00
≤ 15 mg/sem	74	69%	31%	1.58
15-20 mg/sem	28	64%	36%	1.70
> 20 mg/sem	38	53%	47%	4.01

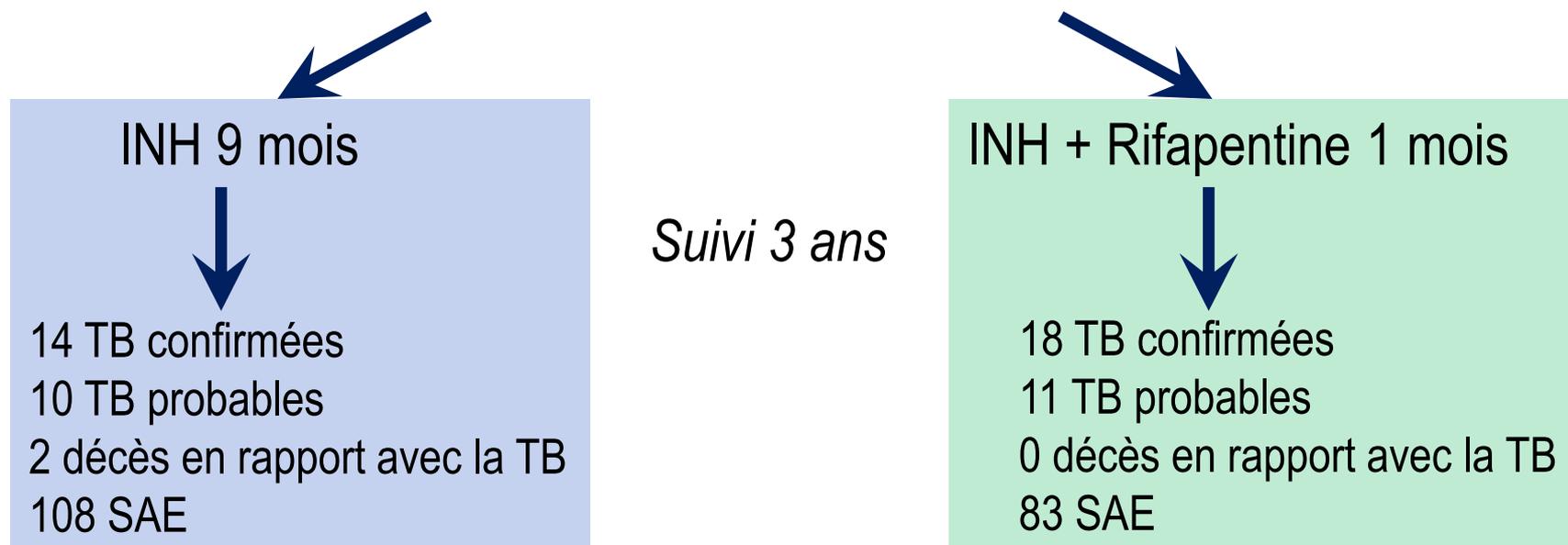
- ▶ Les patients traités par MTX ont plus souvent une IDR positive, effet dose
- ▶ Résultats indépendants de la vaccination par le BCG
- ▶ Effet non retrouvé avec les IGRA

# Traitement de l'ITL chez les sujets HIV+

## One-Month of Rifapentine/Isoniazide to Prevent TB in People with HIV BRIEF-TB/A5279

Swindels S *et al*, Abstract No 37LB, CROI 2018, Boston

Etude prospective multicentrique randomisée en ouvert  
3000 pts HIV+ avec ITL (IDR ou IGRA+)  
ou vivant dans une zone de forte endémie TB



# Performances de la PCR Xpert MTB/RIF Ultra

*Lancet Infect Dis 2018*



## Xpert MTB/RIF Ultra for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study



Susan E Dorman\*, Samuel G Schumacher\*, David Alland, Pamela Nabeta, Derek T Armstrong, Bonnie King, Sandra L Hall, Soumitesh Chakravorty, Daniela M Cirillo, Nestani Tukvadze, Nino Bablishvili, Wendy Stevens, Lesley Scott, Camilla Rodrigues, Mubin I Kazi, Moses Joloba, Lydia Nakiyingi, Mark P Nicol, Yonas Ghebrekristos, Irene Anyango, Wilfred Murithi, Reynaldo Dietze, Renata Lyrio Peres, Alena Skrahina, Vera Auchynka, Kamal Kishore Chopra, Mahmud Hanif, Xin Liu, Xing Yuan, Catharina C Boehme, Jerrold J Ellner, Claudia M Denking, on behalf of the study team†

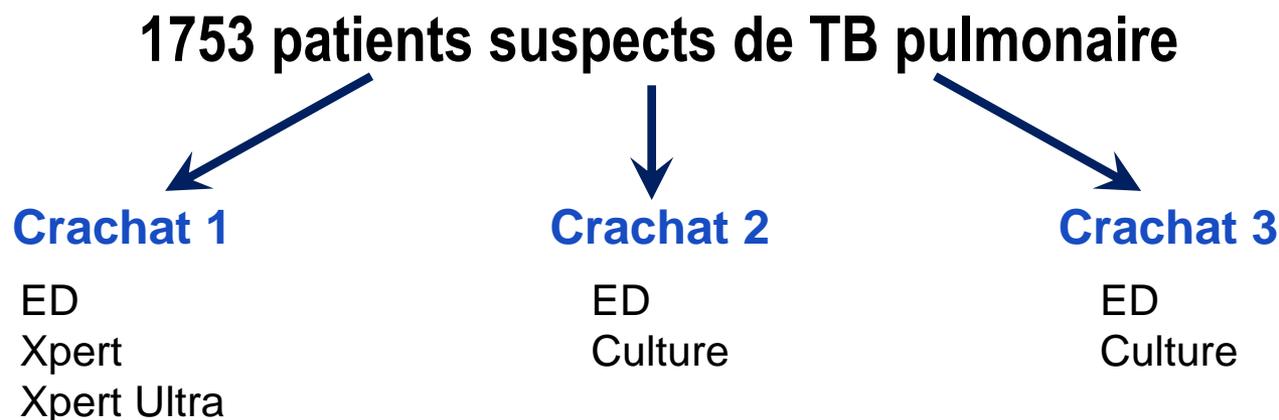
## OBJECTIF : Comparer les performances diagnostiques de Xpert MTB/RIF Ultra à Xpert MTB/RIF

Etude prospective multicentrique internationale

Pays de forte endémie tuberculeuse et de multirésistance

1753 patients suspects de tuberculose pulmonaire

# Performances de la PCR Xpert MTB/RIF Ultra



Paramètre	Valeur
Age	38 ans
HIV+	25%
TB confirmée par culture	39%
% de TB confirmée BAAR-	30%
% de TB résistante à la RMP	31%

# Performances de la PCR Xpert MTB/RIF Ultra

## Diagnostic de tuberculose

### Sensibilité

Technique	Sensibilité				Spécificité
	Tous patients	BAAR-	HIV-	HIV+	
Standard Xpert	83%	46%	90%	77%	98%
Xpert Ultra	88%	63%	91%	90%	96%

## Détection de sensibilité à la rifampicine

Technique	Sensibilité	Spécificité
Standard Xpert	95%	98%
Xpert Ultra	95%	98%

# Performances de la PCR Xpert MTB/RIF Ultra

*Lancet Infect Dis 2018*



## Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study



Nathan C Bahr, Edwin Nuwagira, Emily E Evans, Fiona V Cresswell, Philip V Bystrom, Adolf Byamukama, Sarah C Bridge, Ananta S Bangdiwala, David B Meya, Claudia M Denking, Conrad Muzoora, David R Boulware, on behalf of the ASTRO-CM Trial Team

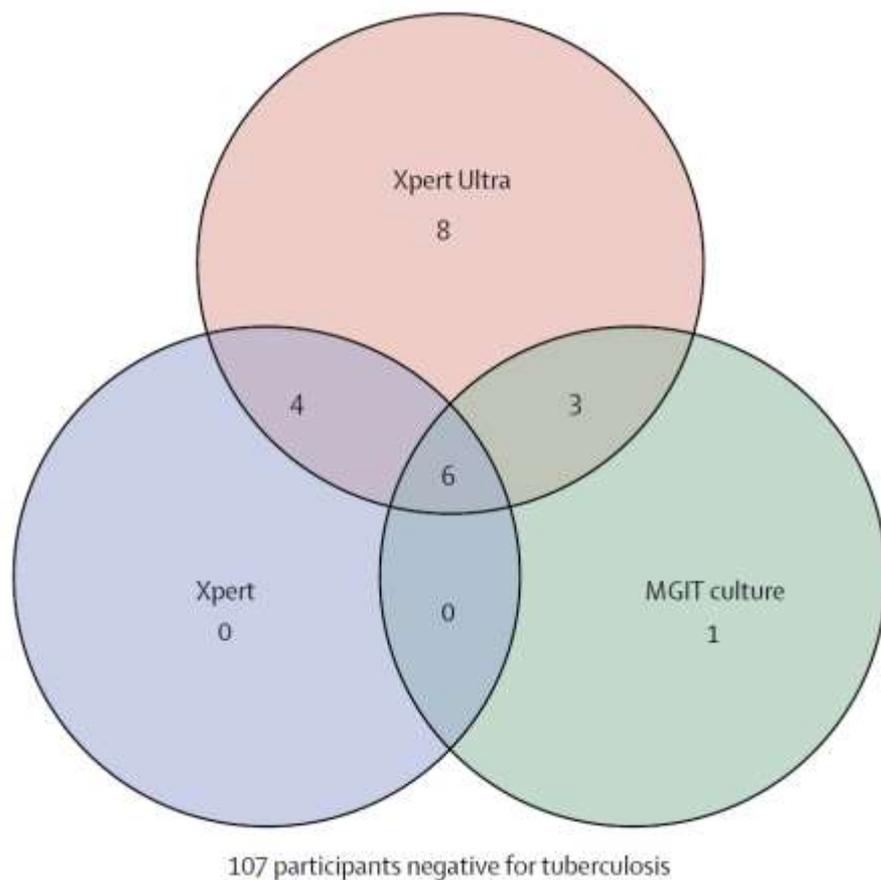
## Quelles sont les performances diagnostiques de la PCR Xpert Ultra dans le LCS ?

Prospectif monocentrique (Ouganda)

129 patients HIV+ suspects de méningite

PCR Xpert Ultra, Xpert standard, culture (MGIT), encre de Chine, cyto, Ziehl, FilmArray Meningitis/encephalitis (6 ml = 100 gouttes)

# Performances de la PCR Xpert MTB/RIF Ultra



Test	Sensibilité <sup>1</sup>
Culture	43%
Xpert Standard	43%
Xpert Ultra	70%

<sup>1</sup>Calculée à partir de la définition consensuelle (Marais *et al*, 2010)

# Diagnostic de TB par des rats géants

## Accuracy of giant African pouched rats for diagnosing tuberculosis: comparison with culture and Xpert MTB/RIF

Mulder C. et al, Int J Tuberc Lung Dis 2017

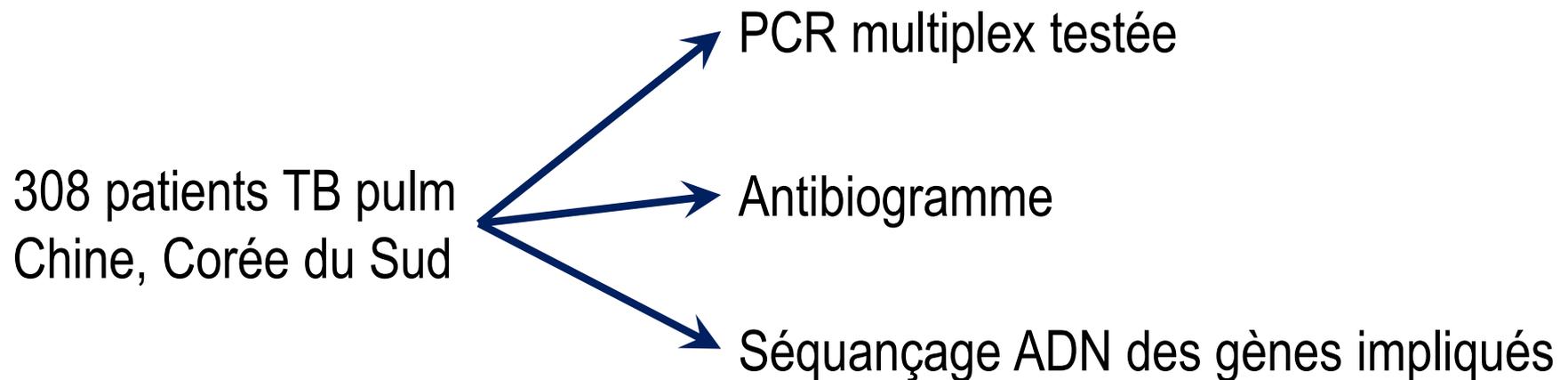


# Evaluation rapide de l'antibiorésistance par PCR

## Evaluation of a Rapid Molecular Drug-Susceptibility Test for Tuberculosis

Xie YL *et al*, NEJM 2017

- ▶ PCR multiplex sur plateforme Cepheid directement sur échantillon
- ▶ Résistance à l'isoniazide, à l'ofloxacine, à la moxifloxacine, à la kanamycine et à l'amikacine



# Evaluation rapide de l'antibiorésistance par PCR

## Evaluation of a Rapid Molecular Drug-Susceptibility Test for Tuberculosis

Xie YL *et al*, NEJM 2017

En comparaison avec la culture

	<b>% de sujets R (ATBgramme)</b>	<b>Sensibilité</b>	<b>Spécificité</b>
Isoniazide	59,4%	83,3%	99,2%
Moxifloxacine 0,5 µg/ml	29,6%	87,6%	94,3%
Moxifloxacine 2 µg/ml	17,5%	96,2%	84%
Kanamycine	16,4%	71,4%	98,4%
Amikacine	13,8%	70,7%	99,6%

# Evolution de la toux dans la TB pulmonaire

*Clinical Infectious Diseases*

MAJOR ARTICLE



## Dynamics of Cough Frequency in Adults Undergoing Treatment for Pulmonary Tuberculosis

Alvaro Proaño,<sup>1,2,a</sup> Marjory A. Bravard,<sup>3,4,5,a</sup> José W. López,<sup>6,7</sup> Gwenyth O. Lee,<sup>8</sup> David Bui,<sup>9</sup> Sumona Datta,<sup>5,10</sup> Germán Comina,<sup>8,11</sup> Mirko Zimic,<sup>2,6</sup> Jorge Coronel,<sup>2</sup> Luz Caviedes,<sup>2,b</sup> José L. Cabrera,<sup>12</sup> Antonio Salas,<sup>13</sup> Eduardo Ticona,<sup>14,15</sup> Nancy M. Vu,<sup>16</sup> Daniela E. Kirwan,<sup>10</sup> Maria-Cristina I. Loader,<sup>10</sup> Jon S. Friedland,<sup>10</sup> David A. J. Moore,<sup>2,3,17</sup> Carlton A. Evans,<sup>3,5,10</sup> Brian H. Tracey,<sup>18</sup> and Robert H. Gilman<sup>2,3,19</sup>, for the Tuberculosis Working Group in Peru<sup>c</sup>

**OBJECTIF : décrire l'évolution de la toux avant et sous traitement anti-tuberculeux**

**64 adultes HIV-, TB pulmonaire (70% BAAR+)**

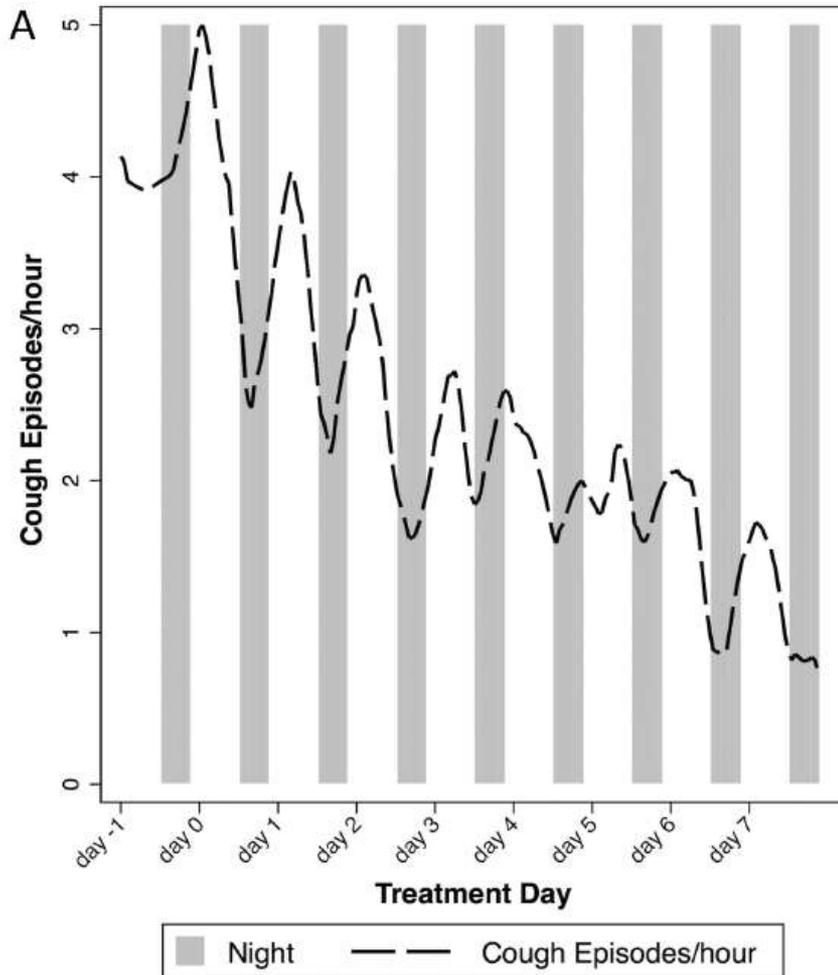
- Enregistrement débutant avant traitement
- Puis pendant les 2 premières semaines de traitement
- Puis pendant 24 h à J21, J30 et J60
- Analyse automatisée validée

# Evolution de la toux dans la TB pulmonaire

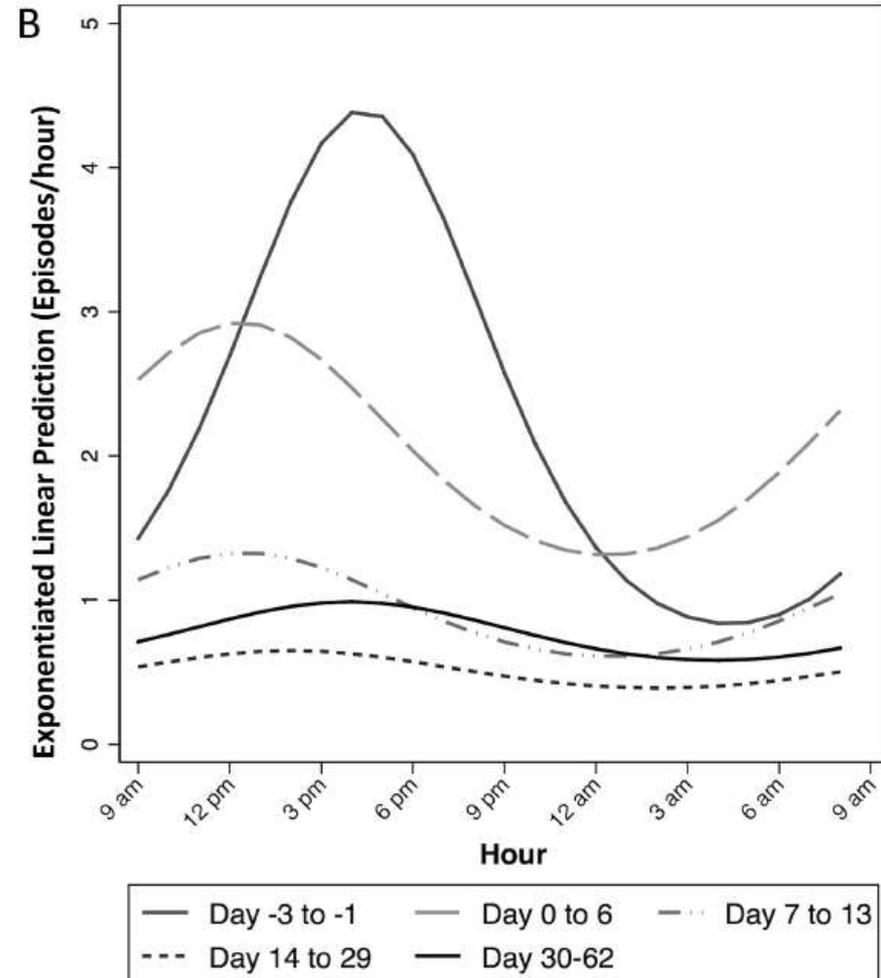


# Evolution de la toux dans la TB pulmonaire

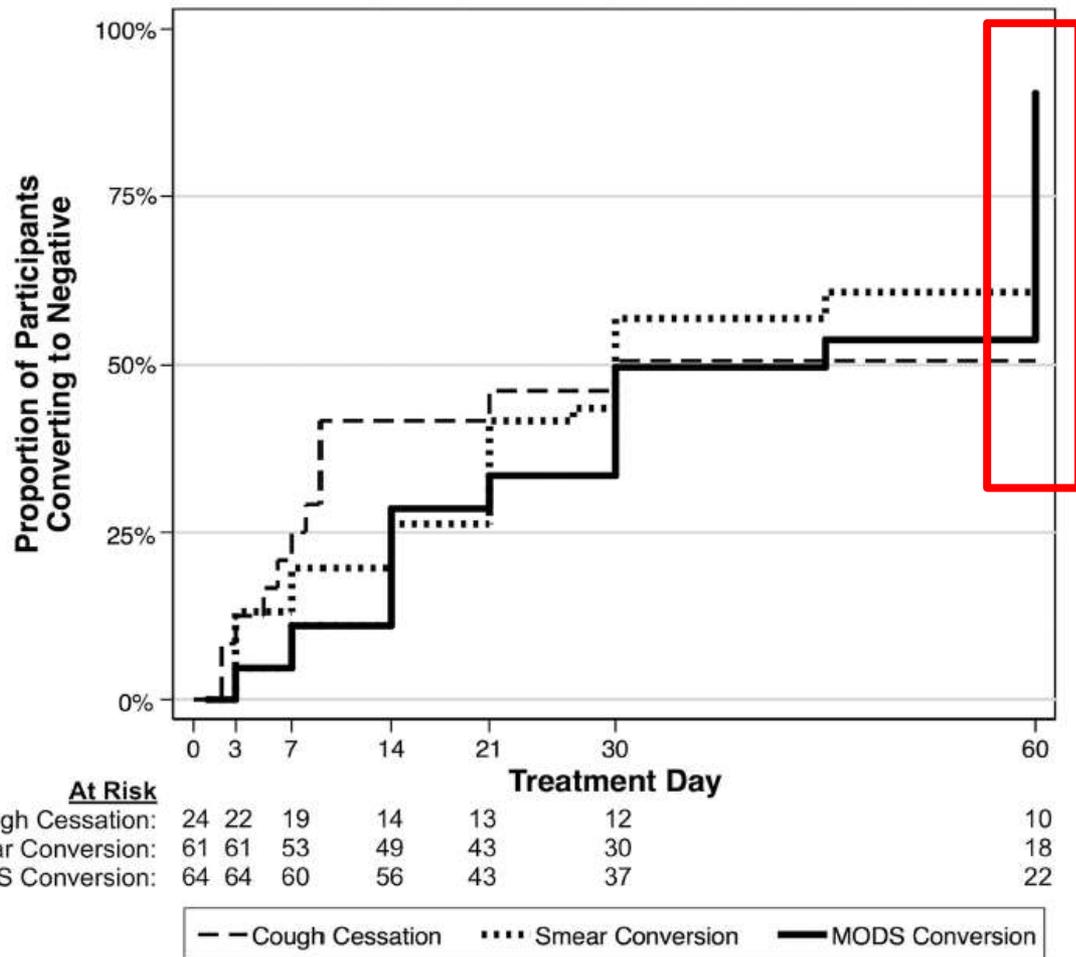
## Evolution sous traitement



## Distribution circadienne



# Evolution de la toux dans la TB pulmonaire



*Cough cessation* : au moins deux heures consécutives sur 24 heures sans toux

50% des patients toussent toujours 2 mois après le début du traitement

# Dose de rifampicine

*Clinical Infectious Diseases*

MAJOR ARTICLE



## The Potential for Treatment Shortening With Higher Rifampicin Doses: Relating Drug Exposure to Treatment Response in Patients With Pulmonary Tuberculosis

Elin M. Svensson,<sup>1,2</sup> Robin J. Svensson,<sup>2</sup> Lindsey H. M. te Brake,<sup>1</sup> Martin J. Boeree,<sup>3</sup> Norbert Heinrich,<sup>4,5</sup> Sarah Konsten,<sup>4,5</sup> Gavin Churchyard,<sup>6,7,8</sup> Rodney Dawson,<sup>9</sup> Andreas H. Diacon,<sup>10</sup> Gibson S. Kibiki,<sup>11</sup> Lilian T. Minja,<sup>12</sup> Nyanda E. Ntingiya,<sup>13</sup> Ian Sanne,<sup>14</sup> Stephen H. Gillespie,<sup>15</sup> Michael Hoelscher,<sup>4,5</sup> Patrick P. J. Phillips,<sup>16,17</sup> Ulrika S. H. Simonsson,<sup>2</sup> and Rob Aarnoutse<sup>1</sup>

**OBJECTIF : Décrire la pharmacocinétique de population de la rifampicine, et corréler l'exposition au délai avant stérilisation des crachats**

Essai prospectif 2013-2014 multicentrique (Afrique du Sud et Tanzanie)

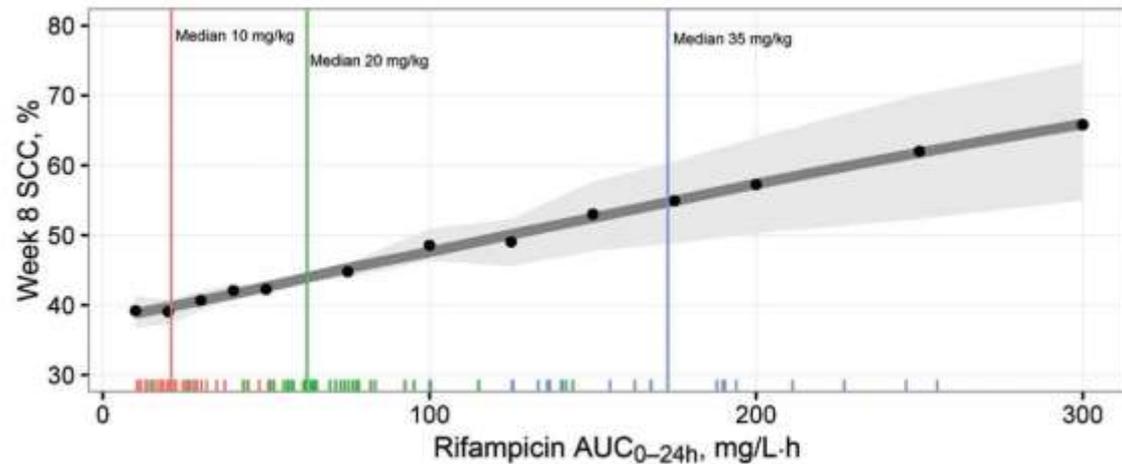
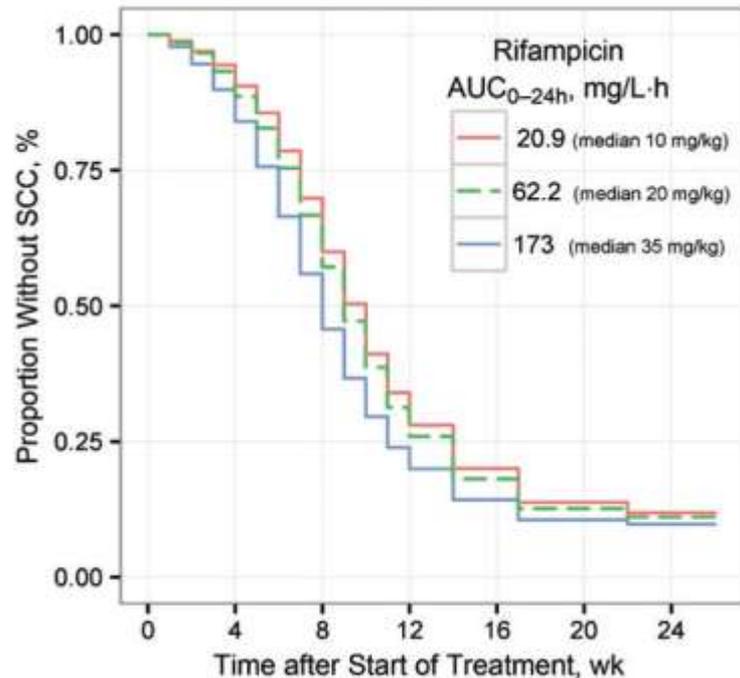
365 patients, données PK RMP chez 97 patients

Posologie quotidienne de RMP 10, 20 ou 35 mg/kg

Expectoration 1 x /semaine

CJP = délai entre début du traitement et 2 cultures consécutives négatives

# Dose de rifampicine

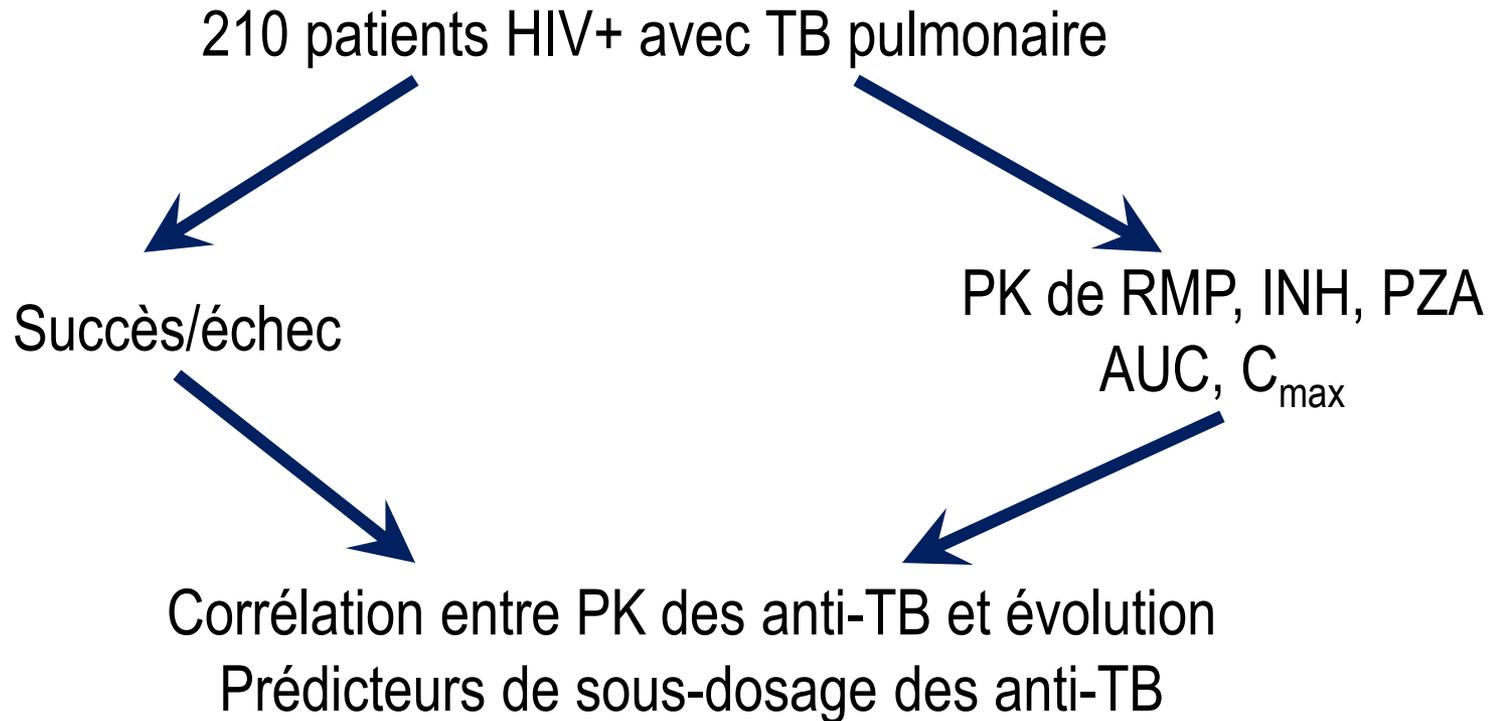


- ▶ Négativation des crachats plus rapide pour des doses plus élevées de rifampicine
- ▶ Plus de cytolysse hépatique dans le groupe 35 mg/kg/j

# Dose de rifampicine

## Delayed Sputum Culture Conversion in Tuberculosis–HIV Coinfected Patients With Low Isoniazid and Rifampicin Concentrations

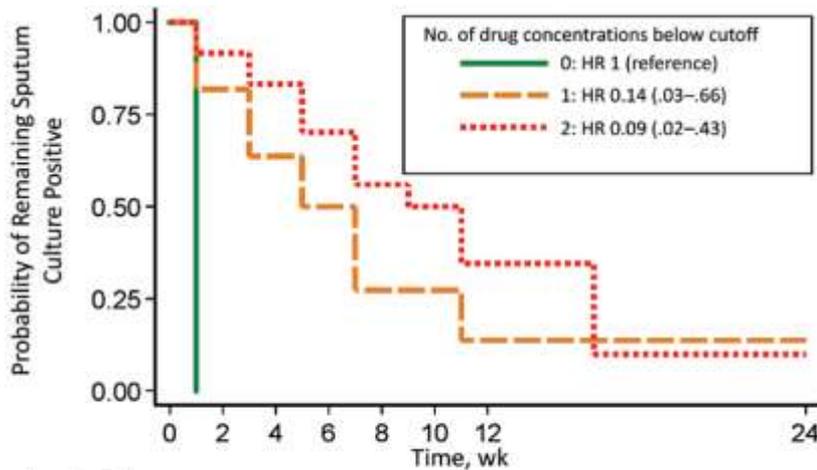
Sekaggya-Wiltshire C. *et al*, Clin Infect Dis 2017



# Dose de rifampicine

## Delayed Sputum Culture Conversion in Tuberculosis–HIV Coinfected Patients With Low Isoniazid and Rifampicin Concentrations

Sekaggya-Wiltshire C. *et al*, Clin Infect Dis 2017



### FDR indépendants

Sous-dosage en RMP et INH

Echec du traitement

Sexe masculin

- Poids < 54 kg
- Cmax RMP et INH insuffisante

No. at risk:

0 drug below cutoff	2	0	0	0	0	0	0
1 drug below cutoff	22	18	14	11	6	6	3
2 drug below cutoff	84	77	70	59	47	42	29

# Traitement de la tuberculose INH-R

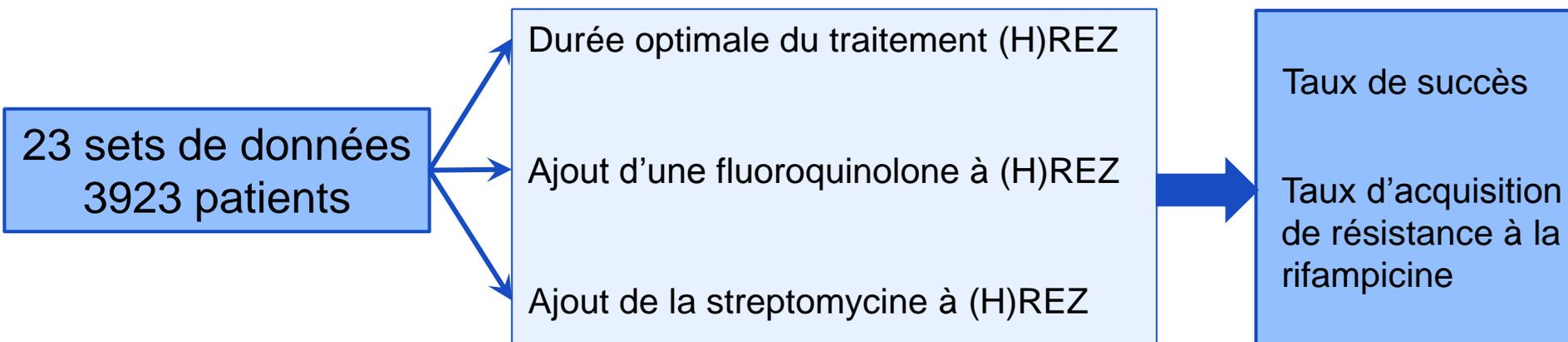
## Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis



Lancet Respir Med 2018;  
6: 265-75

Financement : OMS

Federica Fregonese, Shama D Ahuja, Onno W Akkerman, Denise Arakaki-Sanchez, Irene Ayakaka, Parvaneh Baghaei, Didi Bang, Mayara Bastos, Andrea Benedetti, Maryline Bonnet, Adithya Cattamanchi, Peter Cegielski, Jung-Yien Chien, Helen Cox, Martin Dedicoat, Connie Erkens, Patricio Escalante, Dennis Falzon, Anthony J Garcia-Prats, Medea Gegia, Stephen H Gillespie, Judith R Glynn, Stefan Goldberg, David Griffith, Karen R Jacobson, James C Johnston, Edward C Jones-López, Awal Khan, Won-Jung Koh, Afranio Kritski, Zhi Yi Lan, Jae Ho Lee, Pei Zhi Li, Ethel L Maciel, Rafael Mello Galliez, Corinne S C Merle, Melinda Munang, Gopalan Narendran, Viet Nhung Nguyen, Andrew Nunn, Akihiro Ohkado, Jong Sun Park, Patrick P J Phillips, Chinnaiyan Ponnuraja, Randall Reves, Kamila Romanowski, Kwonjune Seung, H Simon Schaaf, Alena Skrahina, Dick van Soolingen, Payam Tabarsi, Anete Trajman, Lisa Trieu, Velayutham V Banurekha, Piret Viiklepp, Jann-Yuan Wang, Takashi Yoshiyama, Dick Menzies



# Traitement de la tuberculose INH-R

Référence = (H)REZ  $\geq$  6 mois  
aOR [95% CI]

Paramètre	Succès	Acquisition de résistance à la rifampicine	Mortalité
(H)REZ 6 mois	2.4 [1.0 – 5.5]	0.2 [0.0 – 1.7]	NE
(H)REZ $\geq$ 6 mois + FQ	2.8 [1.1 – 7.3]	0.1 [0.0 – 1.2]	0.7 [0.4 – 1.1]
(H)REZ $\geq$ 6 mois + FQ (Lévo/Moxi/Gati seulement)	2.9 [0.9 – 9.3]	NE	NE
(H)RE $\geq$ 6 mois Z 1-3 mois + FQ	5.2 [0.6 – 46.7]	NE	NE
(H)RE $\geq$ 6 mois Z 1-3 mois + SM 2 mois	0.4 [0.2 – 0.7]	NE	0.9 [0.6 – 1.3]

- ▶ Pas d'intérêt à prolonger REZ  $\geq$  6 mois
- ▶ Intérêt de l'ajout d'une FQ ( $\nearrow$  succès et  $\searrow$  Résistance Rifam)
- ▶ Le protocole de retraitement (avec Sm) est associé à un taux de succès moindre

# Conclusion

- **Se méfier des tousseurs et les traiter rapidement**
- **Préférer les IGRA à l'IDR**
- **Toujours pas d'intérêt à la PCR dans les expectorations, mais intéressante dans le LCS (Xpert Ultra)**
- **Vers une détection génotypique rapide de la résistance aux anti-tuberculeux de 2<sup>ème</sup> ligne**
- **Prescrire de bonnes doses de rifampicine**
- **Traiter les souches INH-R avec une quinolone**

# Merci pour votre attention



Alice Neel, TB Harlem, 1940