



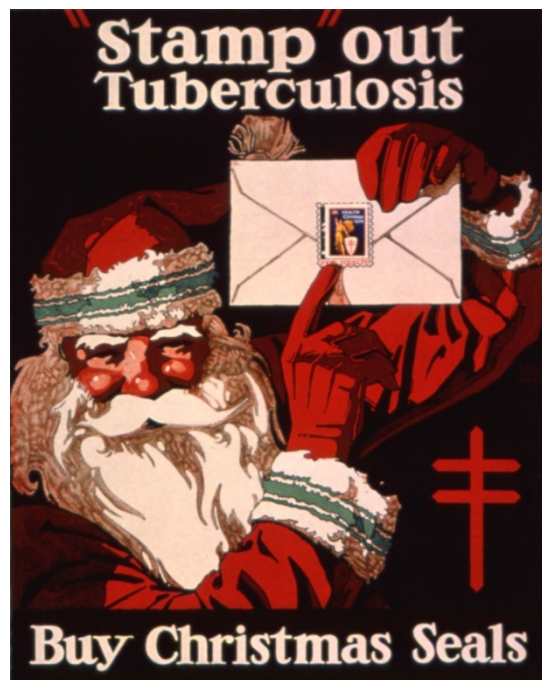
ASSISTANCE
PUBLIQUE



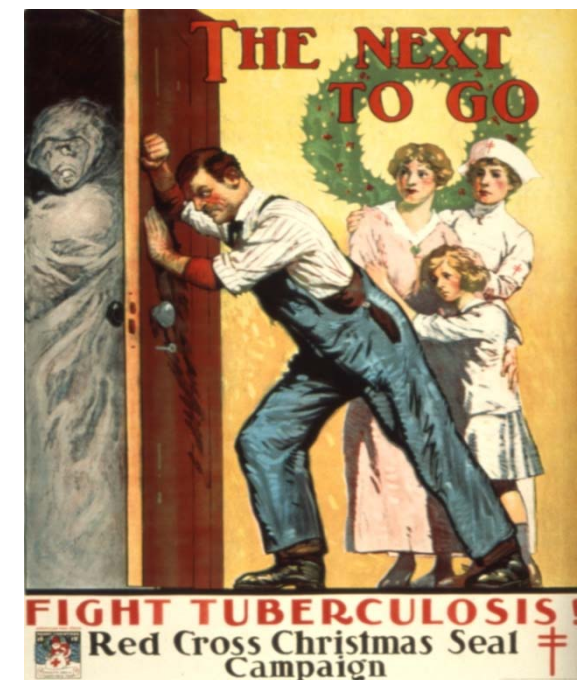
HÔPITAUX
DE PARIS



Actualités Tuberculose 2008 épidémiologie et infection



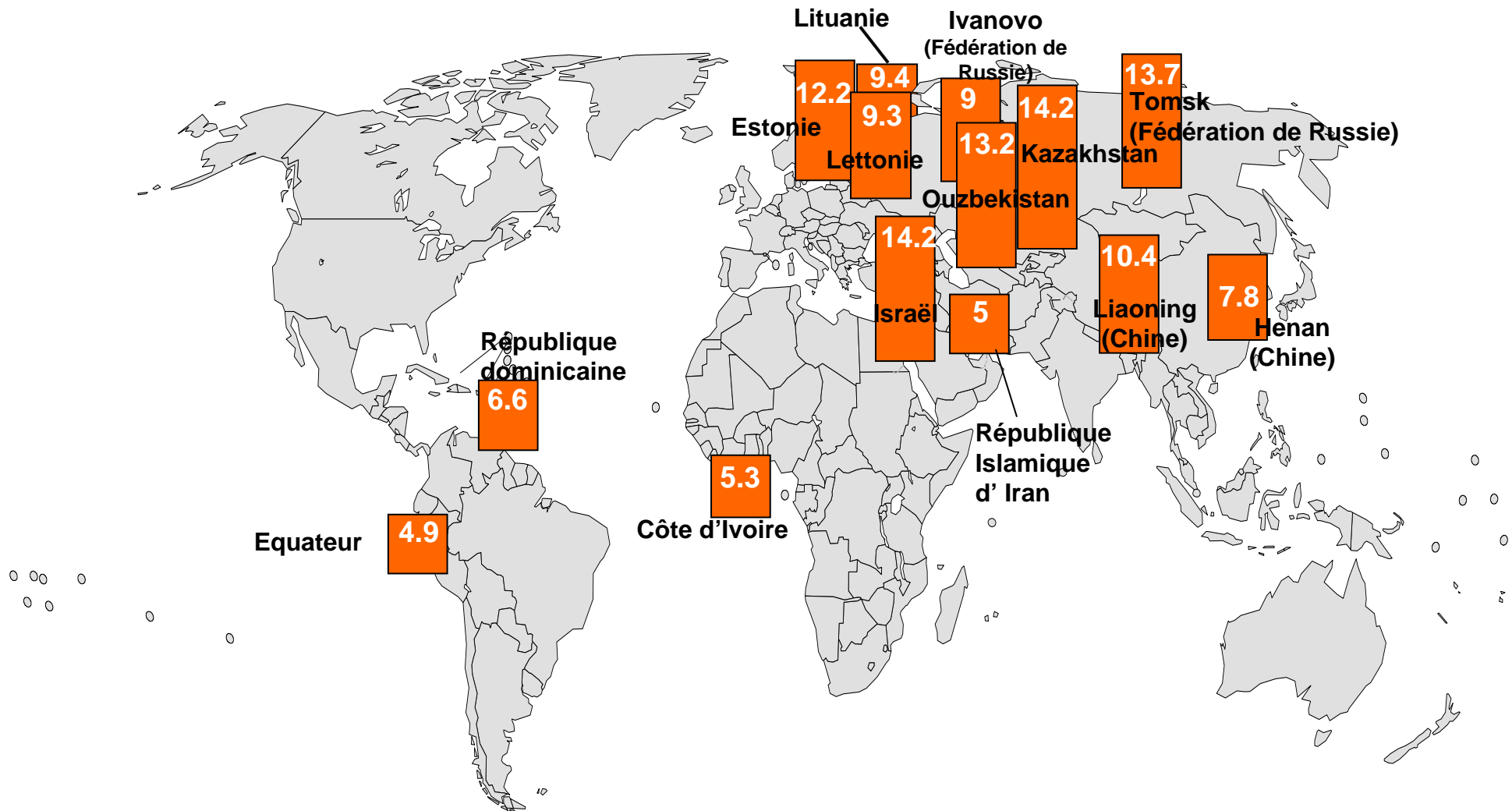
Elisabeth BOUVET



Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second line drugs - Worldwide, 2000-2004
MMWR 2006 ; 55 ; 301-305

- De 2000 à 2004 sur les 17690 souches de BK isolées dans un réseau international de laboratoires
 - 20% étaient MDR
 - 2% étaient XDR (ultra résistantes = cad = R à au moins 3 des 6 classes d'antituberculeux de 2nd ligne)
- Le pourcentage de souches de tuberculose Ultra R parmi les MR est variable selon les pays :
 - moins de 1% en Europe de l'Ouest
 - 4% aux USA
 - 15% en Corée du Sud
 - 19% en Lettonie
 - 14% dans d'autres pays d'ex URSS

Prévalence de la tuberculose multirésistante (MDR-TB) parmi les nouveaux cas:
1994-2003 La MDR-TB est répandue en ex-Union soviétique et en Chine



Source: WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004.

Emergence de tuberculoses «toto-résistantes» chez des patients co-infectés par le VIH en Afrique du Sud rurale

544 patients dans un hôpital de district d'Afrique du Sud avec culture positive pour *M. tuberculosis* entre janvier 2005 et mars 2006

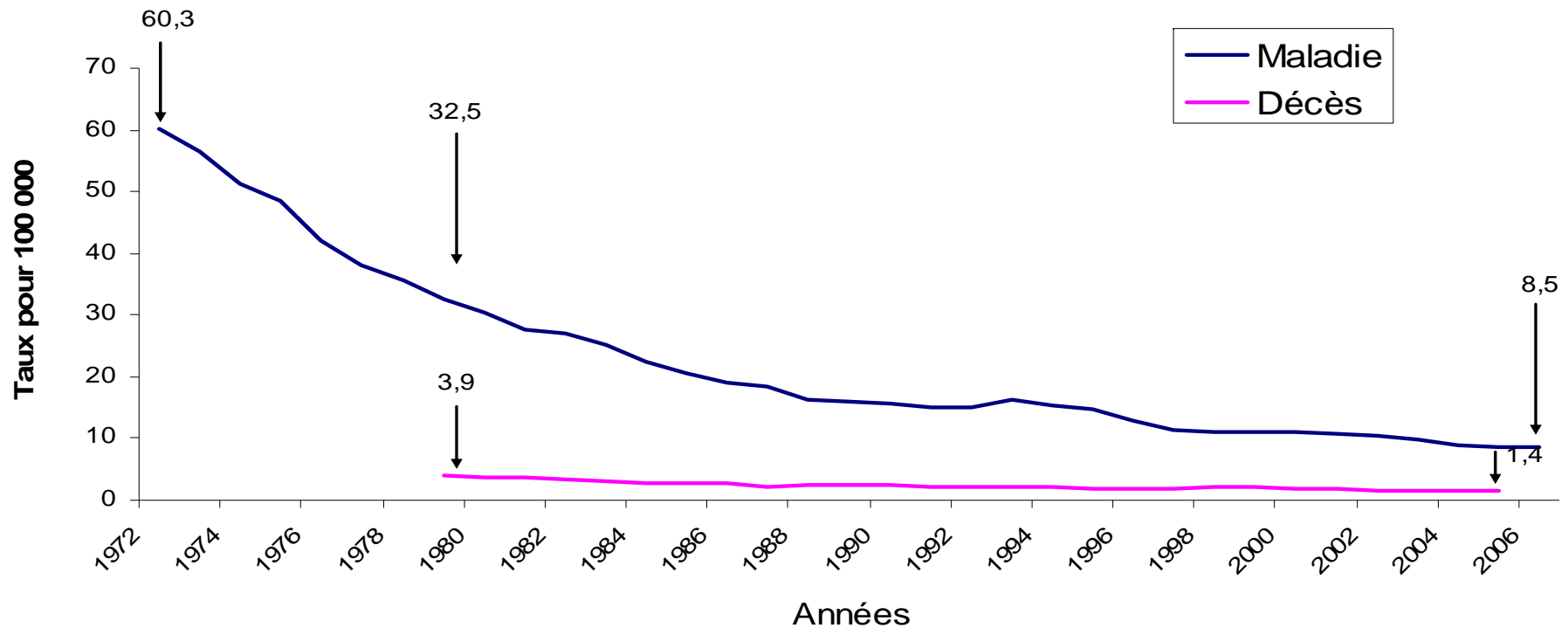
221 souches (41 %) résistantes à INH et rifampicine (MDR TB)

53 souches (24 % des MDR, 10 % de l'ensemble des souches) résistantes à tous les antituberculeux testés (INH, rifampicine, éthambutol, streptomycine, ciprofloxacine, kanamycine) (XDR TB)

- Pas de traitement anti-tuberculeux préalable pour 26 patients (51 %)
- 64 % des patients antérieurement hospitalisés pour un autre motif
- 6 soignants atteints
- 100 % des 44 patients testés pour le VIH sont VIH+ (CD4 médian 63/mm³)
- 98 % de décès, dont 70 % dans le mois suivant le prélèvement bactériologique
- 87 % (26/30) des souches étudiées sont génétiquement similaires

Toronto , late
breakers Gandhi
N.R., IAC 2006,
Abs. THLB0210

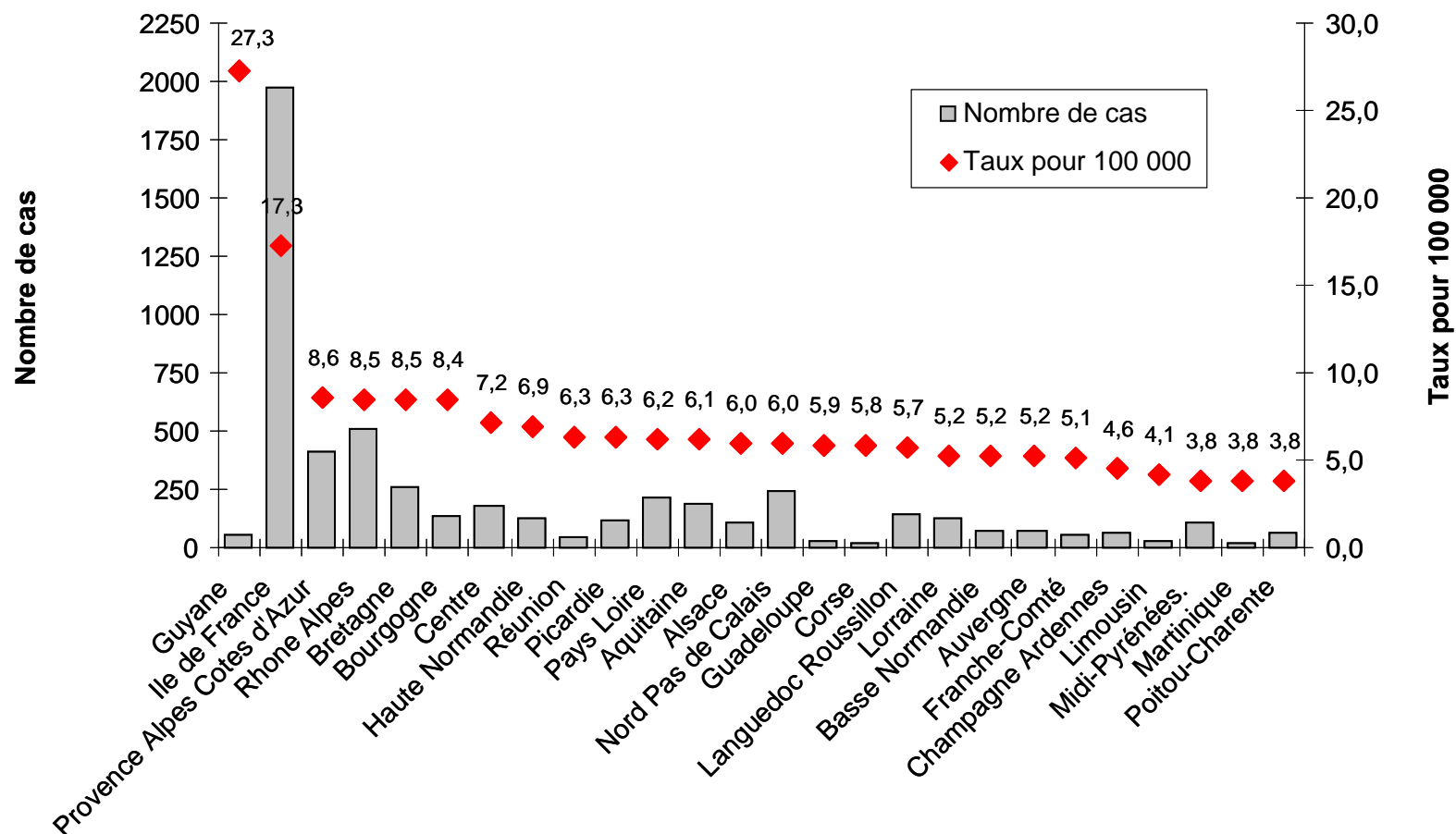
Morbidité et mortalité* liées à la tuberculose, France métropolitaine, 1972-2006



* Tuberculose en cause principale de décès

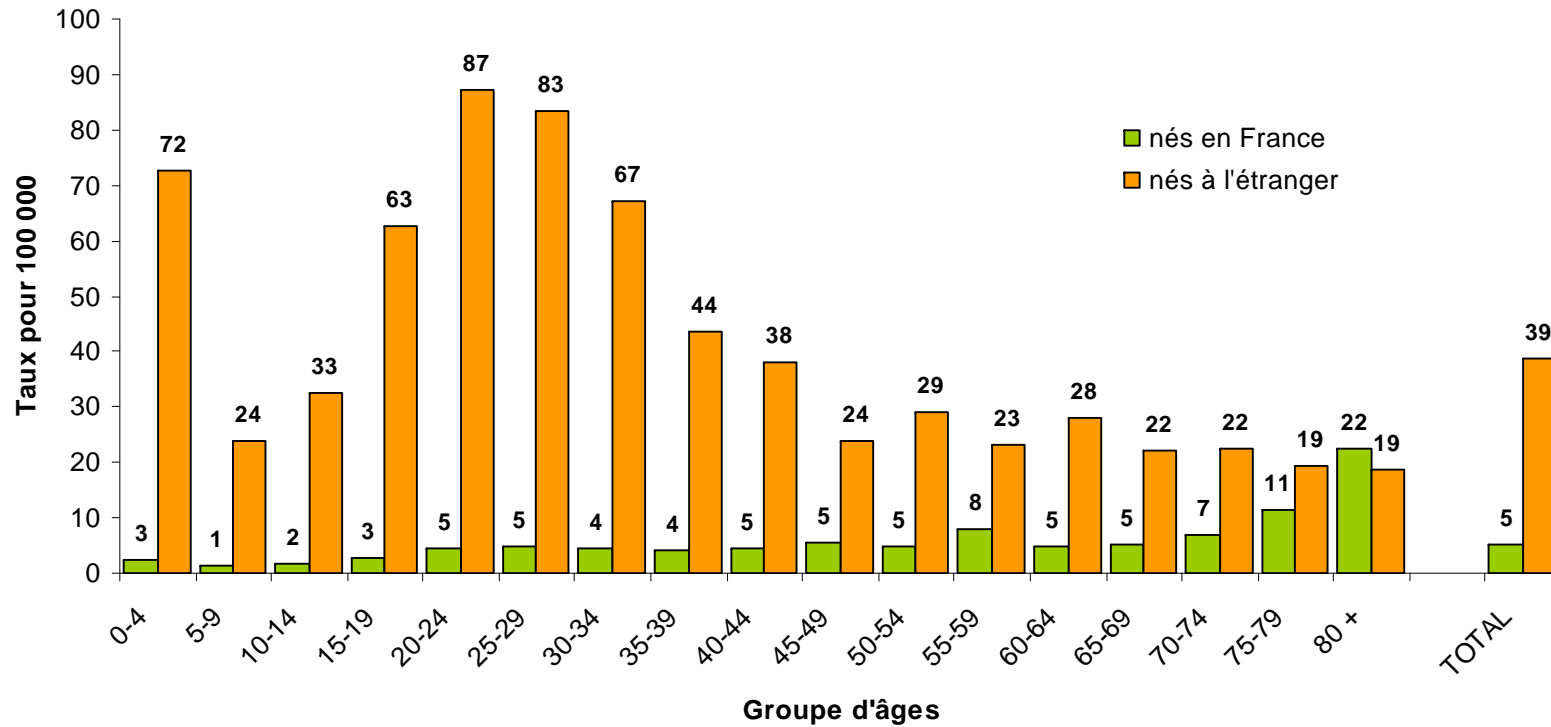
Sources: InVS (déclaration obligatoire), INSERM (CépiDc)

Cas déclarés de tuberculose maladie par Région, 2006 (Nombre de cas et taux)



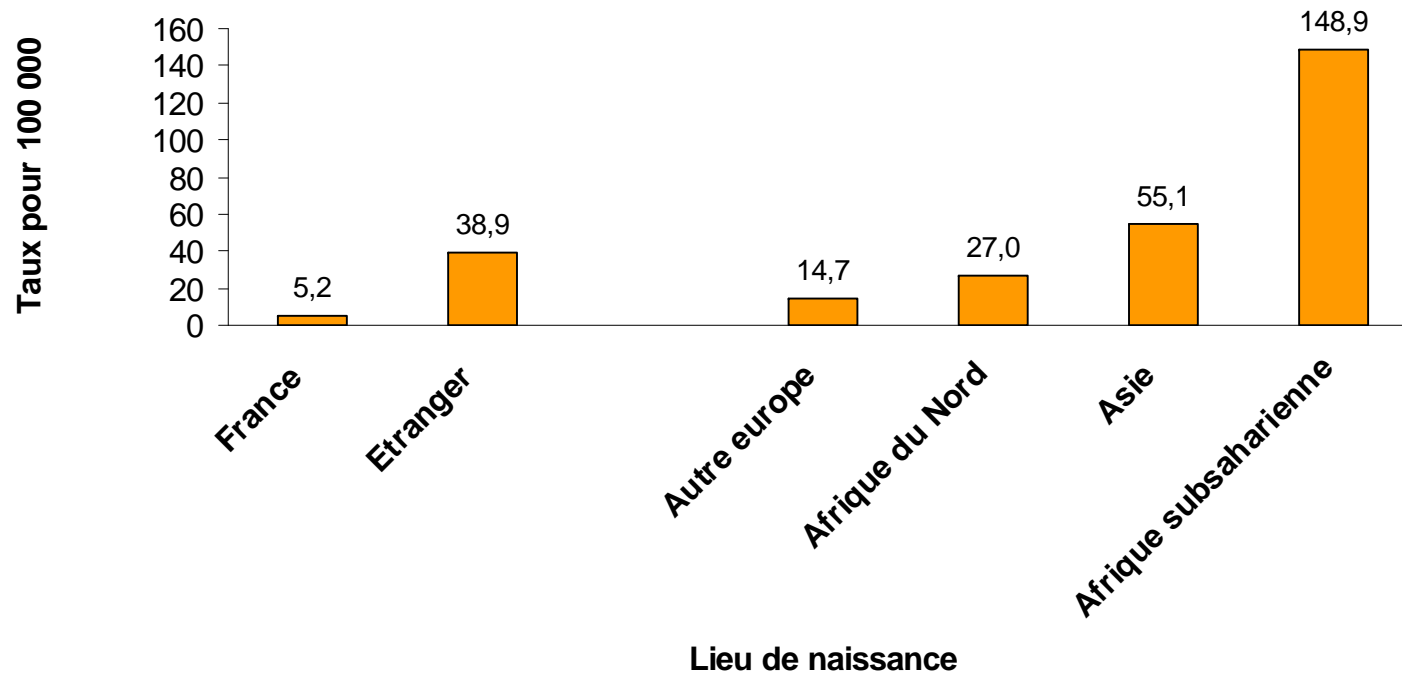
Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose

Taux de déclaration de tuberculose maladie selon l'âge et le lieu de naissance France métropolitaine, 2006



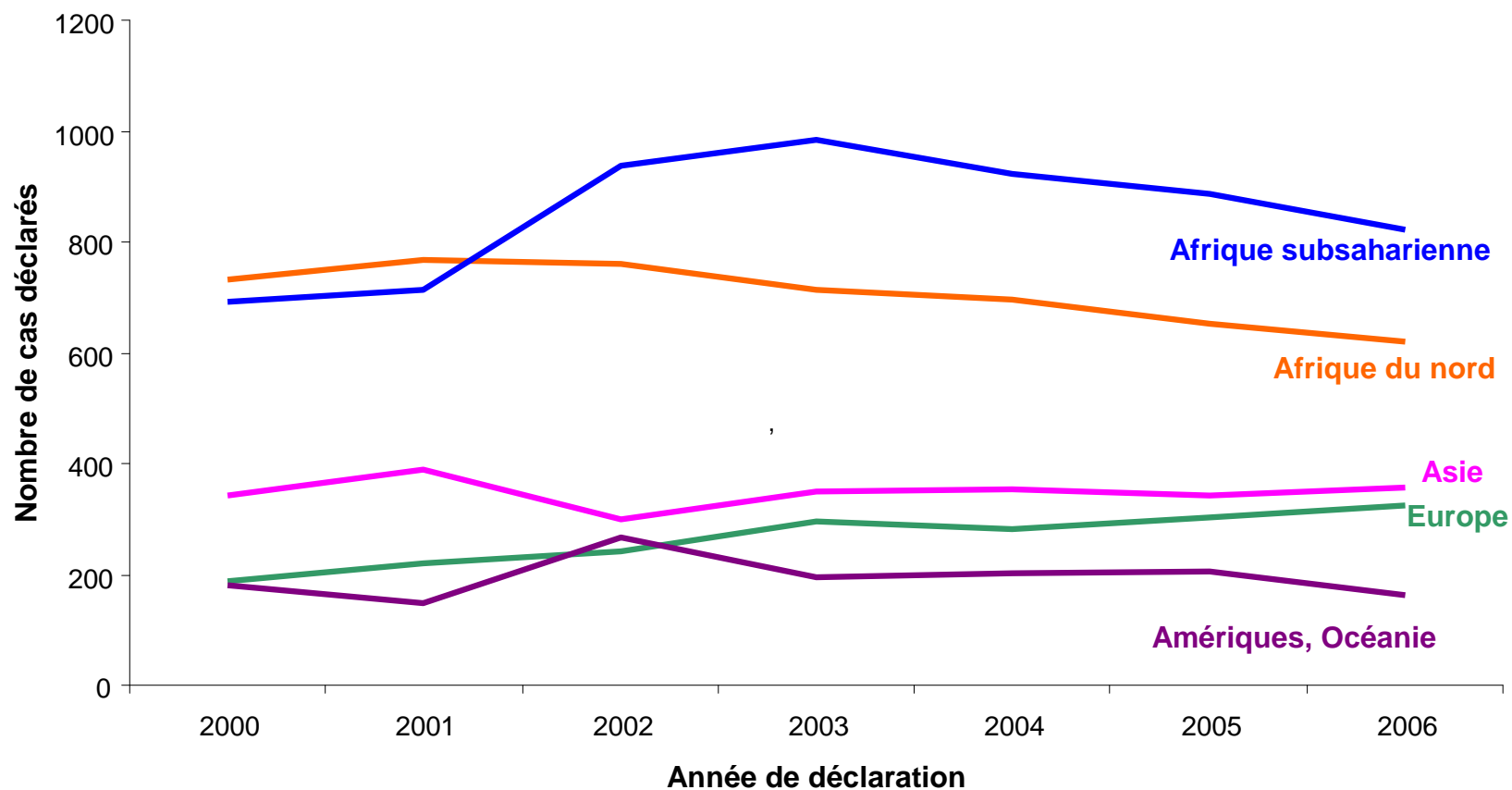
Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose

Taux de déclaration de tuberculose maladie selon lieu de naissance, France métropolitaine, 2006



Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose

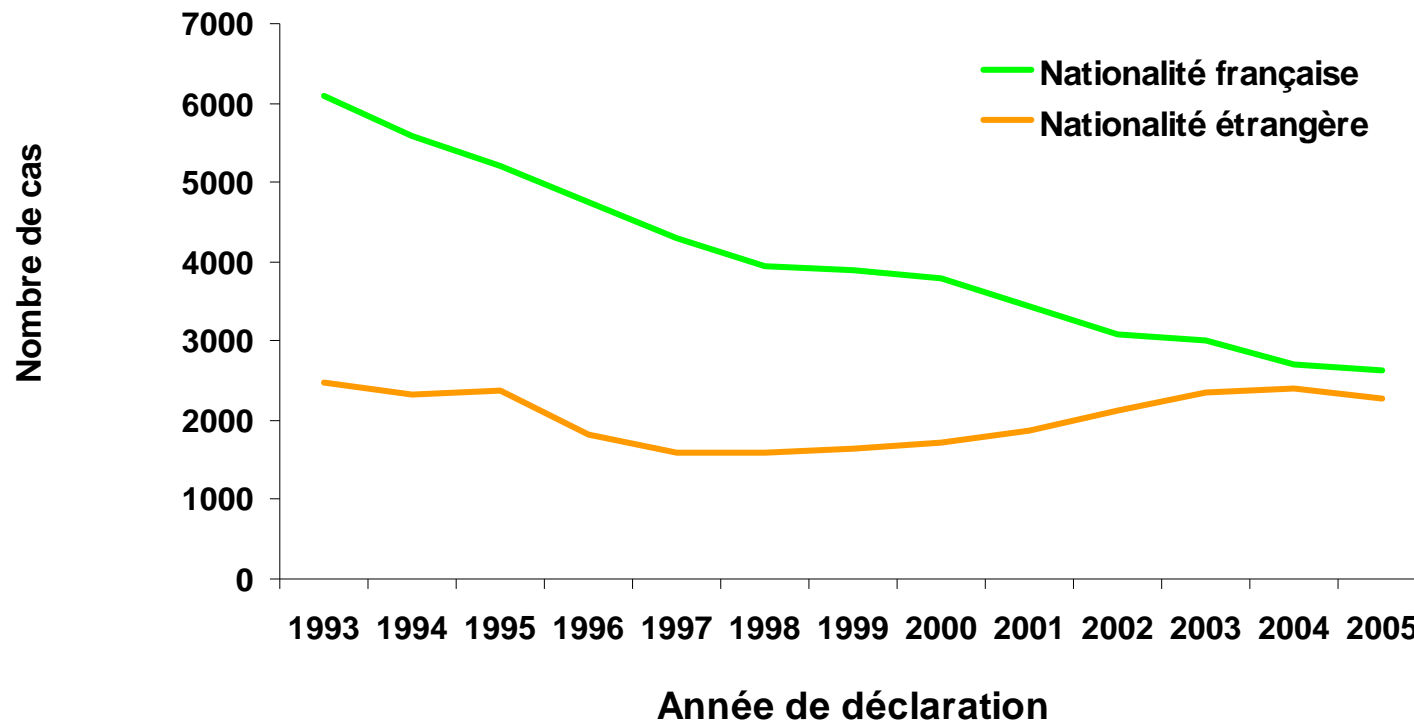
Cas de tuberculose maladie selon le lieu de naissance (personnes nées à l'étranger) France métropolitaine, 2000-2006



Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose

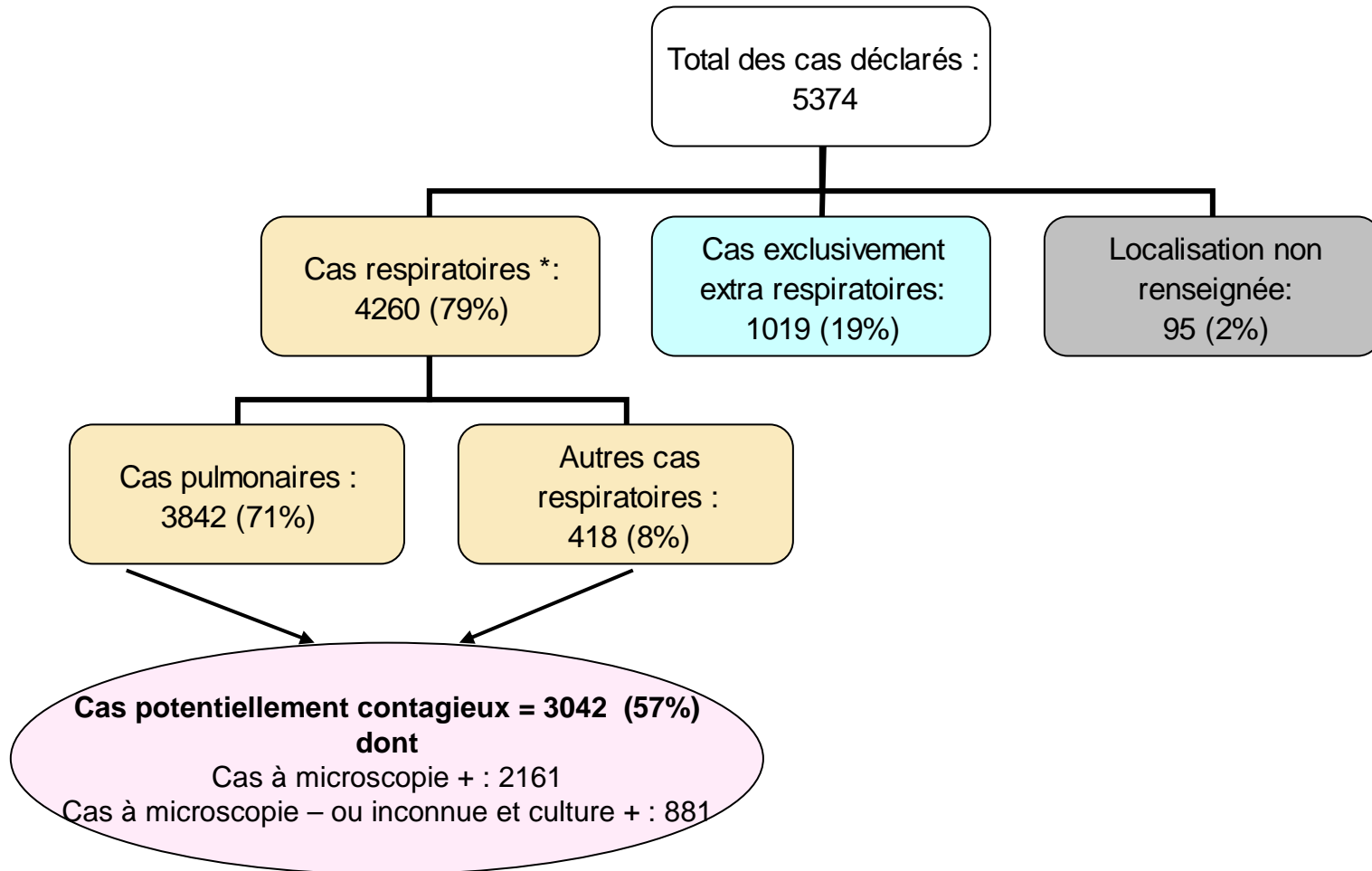
Des disparités par groupe de population

Nombre de cas déclarés de tuberculose, 1993-2005



Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose

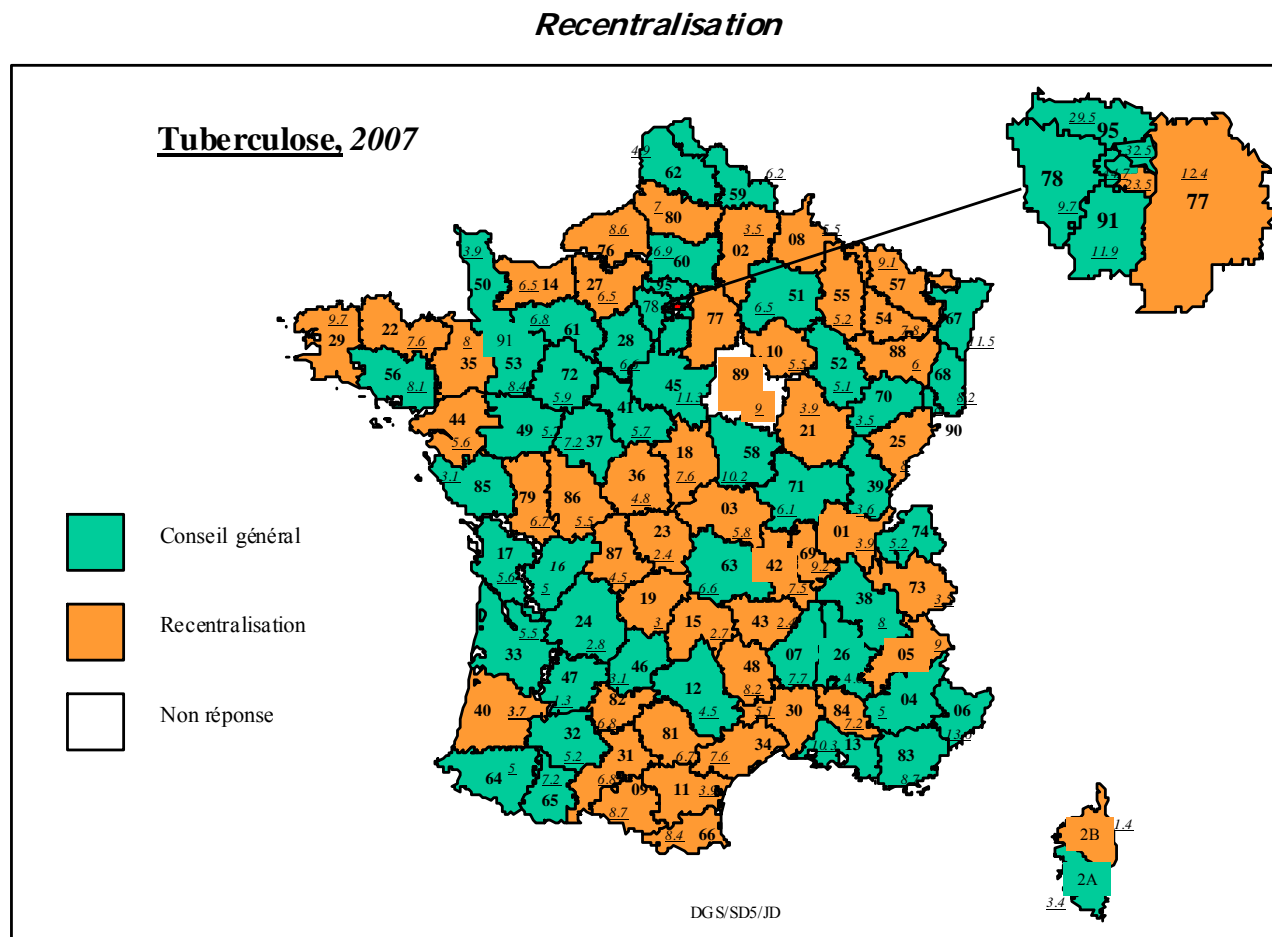
Les cas déclarés de tuberculose maladie en 2005, France entière



* Cas respiratoires isolés ou associés à d'autres localisations

Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose

La recentralisation de la LAT



Un programme en six axes

1. Assurer un diagnostic précoce et un traitement adapté pour tous les cas de TM
2. Améliorer le dépistage de la TM et les enquêtes autour d'un cas
3. Optimiser l'approche vaccinale
4. Maintenir la résistance à un faible niveau
5. Améliorer la surveillance épidémiologique et les connaissances sur les déterminants de la TB
6. Améliorer le pilotage de la lutte antituberculeuse

PRIORITE ABSOLUE D'UN PLAN NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

- **Diagnostic précoce des TB-maladie**
- **Enquêtes autour des cas contagieux**

Dépistage précoce des TB-maladie

Dépistage précoce des infections TB latentes

- **Traitements bien conduits et supervisés des TB-maladie**
- **Augmentation considérable des prescriptions de traitement
préventif des infections TB latentes**

Enfants et adolescents +++

Adultes

Contrôle de la tuberculose = programme national

- **Traitement antibiotique**
 - (**France = 1,2,et 3; USA = 1 à 4**)
 - 1 tuberculose pulmonaire contagieuse (quadrithérapie)
 - 2 tuberculose maladie (quadrithérapie)
 - 3 tuberculose infection récente et chez les sujets à risque (mono ou bi)
 - 4 tuberculose infection latente (mono ou bith)
- **Et**
 - Limiter la transmission = isolement des malades et traitement
 - Protéger les sujets exposés (vaccination des enfants)

BCG : Avis CTV-CSHPF. Mars 2007

Levée de l' obligation vaccinale chez l' enfant

BCG fortement recommandé (dès le 1er mois de vie)

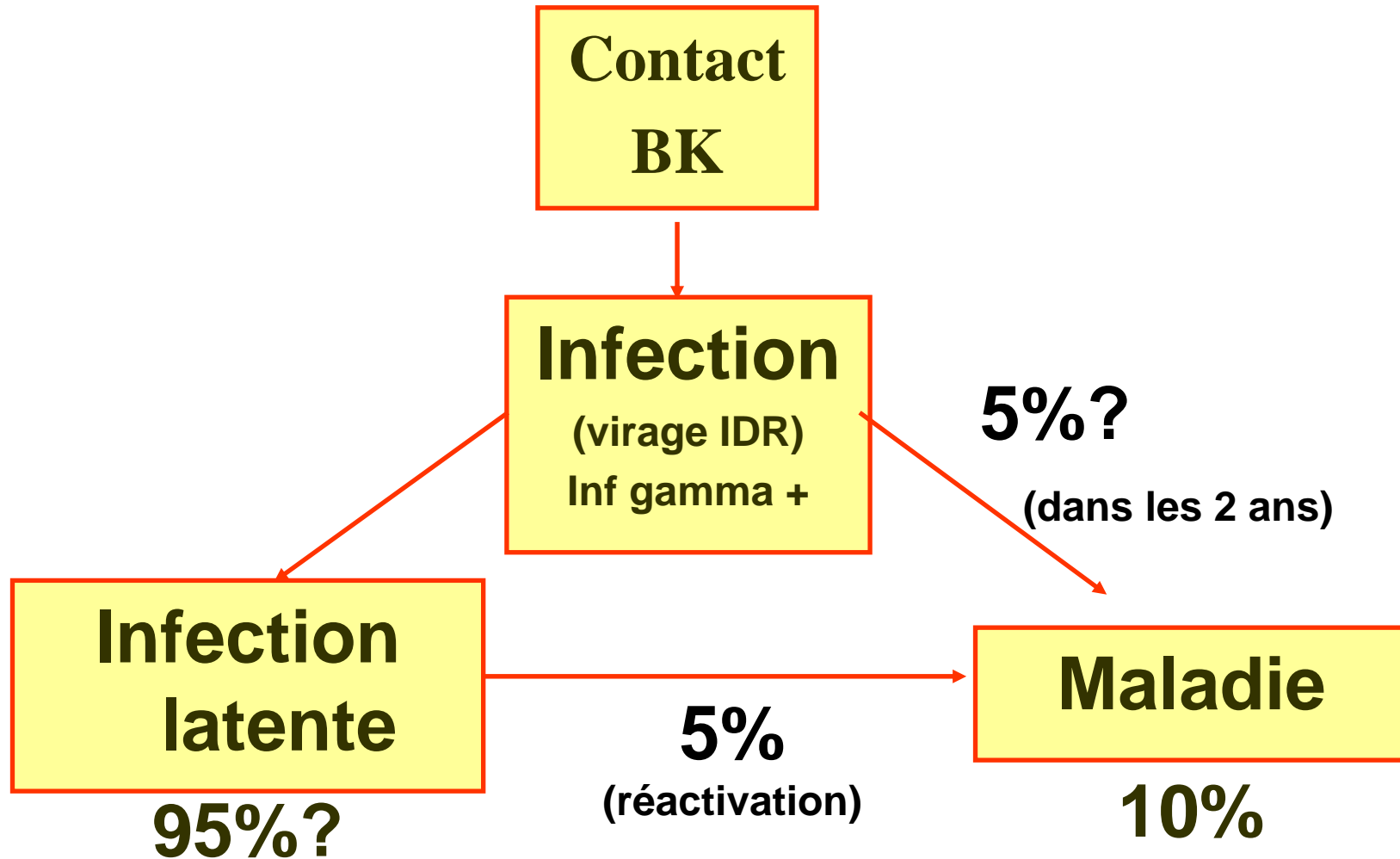
- enfant né dans un pays de forte endémie TB
- enfant dont l' un des parents est originaire d' un de ces pays
- enfant devant séjourner au moins un mois dans l' un de ces pays
- enfant ayant des antécédents familiaux de TB

(collatéraux ou ascendants directs)

- enfants vivant en Ile de France ou en Guyane
- enfant jugé par le médecin à risque (conditions socio-économiques défavorables - CMU, CMUc, AME -, logement précaire ou surpeuplé)

Tout enfant dont les parents souhaitent la vaccination doit pouvoir être vacciné

Tuberculose infection et tuberculose-maladie



Diagnostic d 'infection tuberculeuse

L'IDR à la tuberculine

- Seule l'IDR est valide chez l'adulte
 - Permet une lecture quantitative
 - Test multipunctures (monotest®) : dose exacte de tuberculine injectée non standardisée : lecture semi-quantitative
- Lecture à 72 heures du diamètre d 'induration
- Interprétation
 - négative si < 5 mm
 - entre 5 et 9 mm : difficile à interpréter : mycobactéries atypiques, BCG
 - positive si > 10 mm : infection tuberculeuse probable en l'absence de BCG mais BCG < 10 ans, IDR souvent > 10 mm
- Délai de positivité de l 'IDR après l 'infection
 - Délai moyen : 2 à 3 mois
 - Minimum: 2 semaines ; maximum : 14 semaines



Rev Mal Respir 2003, 20:7S27

Mesure de la sécrétion in vitro de l'IFN- γ

Diagnostic moderne de la tuberculose ?

- Techniques avec lymphocytes purifiés
 - PBMC culture
 - Flow cytometry
 - Elispot
- Sang total
 - Quanti-FERON
 - Diluted whole blood

Pourquoi l'IFN- γ ?

- IFN- γ \equiv Immunité Cellulaire
- Spécifique d'un antigène
- Secréte, mesurable et stable
- Absent en temps normal dans le flux sanguin
- Importance de l'IFN- γ dans la TB infection

Quel antigène ?

- deux antigènes encodés par une région préservée de *M. tuberculosis-complex* : *early secretory antigenic target 6* (ESAT-6) et *culture filtrate protein 10* (CFP-10) Andersen P *et al* Lancet 2000;356(9235):1099-104
 - *M. tuberculosis*
 - *M. bovis*
 - *M. africanum*
 - *M. microti*
 - *M. canetti*

Quels avantages pour ces antigènes ?

- Absent du BCG
- Absent de la plupart des Mycobactéries non tuberculeuses sauf :
 - *M. kansasii*
 - *M. szulgai*
 - *M. marinum*
- Induisent une réponse IFN- γ
- Identifiés par l'immunologie et la génomique

Exemple de Test : QuantiFERON TB Gold test in tube (QFT)

- Test indirect
- Sang total héparinisé
- Stimulation par ESAT-6 et CFP-10
- Incubation de 12 H
- Résultat qualitatif : pos / neg / nd
- Diagnostic de tuberculose infection latente et/ou de tuberculose maladie
- Approuvé par la FDA et le CDC

Validation du test

Comment valider un test quand il n'y a pas de « Gold Standard » ?

- Au mieux de façon prospective
- Corréler le résultat du test à la survenue de la maladie
- Pour le TST :
 - 82 269 patients TST + suivis pendant 20 ans
 - 1400 cas de tuberculose (17%?)
 - Comstock GW, et al. *Am J Epidemiol* 1974;99(2):131-8.
- Difficilement réalisable.

Validation du test

Comment valider un test quand il n'y a pas de « Gold Standard » ?

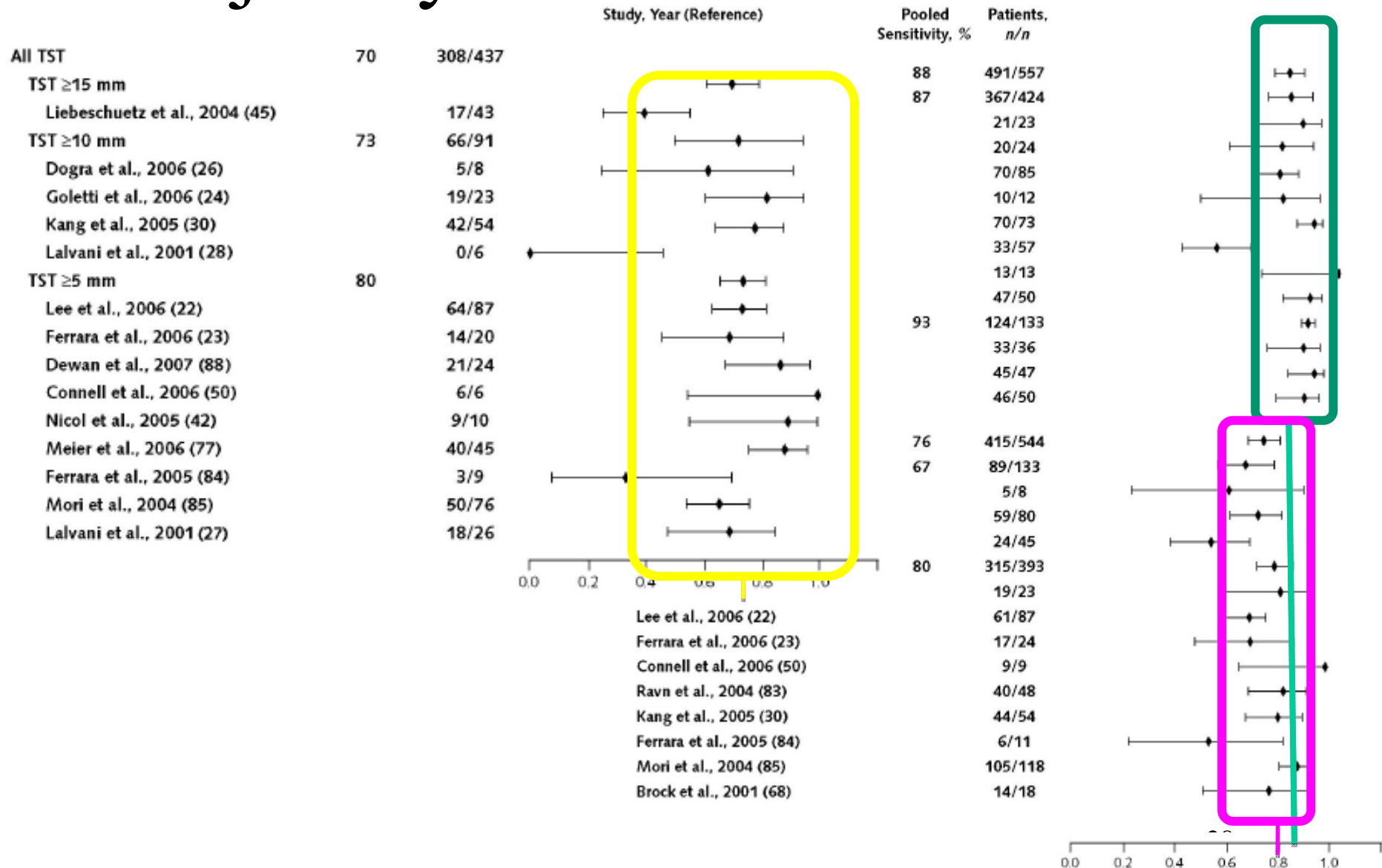
- Sensibilité estimée chez des patients avec une tuberculose maladie non traitée
- Culture de *M. tuberculosis* comme « Gold Standard »
- Spécificité estimée chez des sujets à faibles risques vacciné ou non par le BCG

Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research

Dick Menzies, MD, MSc; Madhukar Pal, MD, PhD; and George Comstock, MD, DrPH

- Objectif = estimer sensibilité et spécificité et reproductibilité des tests QFT ou Elispot (T.SPOT-TB)
- 58 études retenues entre 1966 et octobre 2006

Sensibilité : évaluée chez des sujets ayant une TB maladie

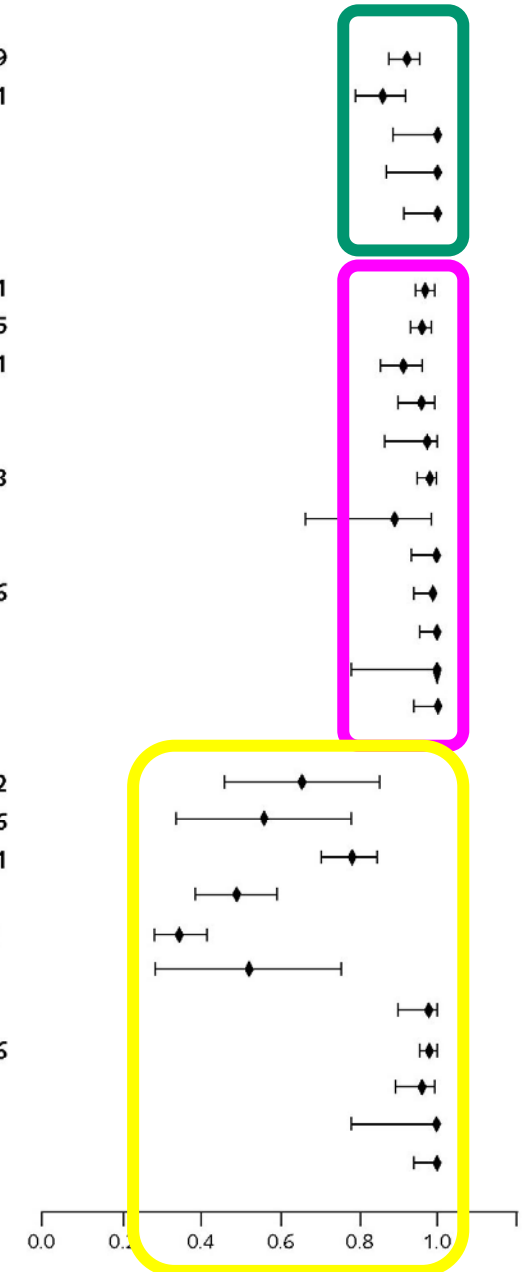


Sensibilité : évaluée chez des sujets ayant une TB maladie

	N études	Sensibilité (IC95%)
IDR	N = 14	0.71 (0.65–0.74)
Adultes	N= 10	0.73 (0.68–0.78)
Enfants	N = 4	0.55 (0.43–0.67)
QuantiFERON	N = 13	0.76 (0.70–0.83)
Adultes	N= 10	0.76 (0.70–0.83)
Enfants	N = 4	0.66 (0.50–0.83)
Elispot ou T-SPOT.TB	N = 12	0.88 (0.81–0.95)
Adultes	N= 10	0.92 (0.88–0.95)
Enfants	N = 2	0.62 (0.43–0.81)

Spécificité : évaluée chez des sujets en bonne santé sans exposition

Study, Year (Reference)	Pooled Specificity, %	Patients, n/n
Elispot	92	211/229
Lee et al., 2006 (22)		113/131
Pathan et al., 2001 (40)		32/32
Lalvani et al., 2001 (27)		26/26
Lalvani et al., 2001 (28)		40/40
All QFT studies	97	689/711
BCG vaccinated	96	533/555
Lee et al., 2006 (22)		120/131
Kang et al., 2005 (30)		95/99
Ravn et al., 2004 (83)		38/39
Mori et al., 2004 (85)		209/213
Brock et al., 2001 (68)		17/19
Johnson et al., 1999 (69)		54/54
Not BCG vaccinated	100	156/156
Taggart et al., 2006 (86)		81/81
Brock et al., 2001 (68)		15/15
Johnson et al., 1999 (69)		60/60
All TST	66	443/672
<u>BCG vaccinated</u>	56	290/516
Lee et al., 2006 (22)		103/131
Kang et al., 2005 (30)		49/99
Mori et al., 2004 (85)		75/213
Brock et al., 2001 (68)		10/19
Johnson et al., 1999 (69)		53/54
Not BCG vaccinated	98	153/156
Taggart et al., 2006 (86)		78/81
Brock et al., 2001 (68)		15/15
Johnson et al., 1999 (69)		60/60



Spécificité : évaluée chez des sujets en bonne santé sans exposition

	N études	Sensibilité (IC95%)
IDR	N = 8	0.66 (0.46–0.86)
BCG +	N = 5	0.56 (0.34–0.78)
BCG -	N = 3	0.98 (0.96–1.0)
QuantiFERON	N = 9	0.97 (0.95–0.99)
Elispot ou T-SPOT.TB	N = 4	0.92 (0.88–0.95)

Concordance

- 12 études, 3 216 patients
- 59% vaccinés par le BCG

– IDR + interferon- γ + = 21,5%

– IDR - interferon- γ - = 49,3%

– IDR - interferon- γ + = 5,1%

– IDR + interferon- γ - = 24,1%

Discordance

Impact du Trt sur la performance des tests

Study, Year (Reference)	Country	Test Type (Incubation Time)	Participants	Days When Tested	Change or Difference†	Details
Pathan et al., 2001 (40)	United Kingdom	Bispot (14 h)	Persons with active TB: 12 tested before, during, and after treatment	0 and 30–240	Decrease	62% had a decrease in mean levels over an average of 19 wk
Carrara et al., 2004 (78)	Italy	Bispot	Persons with active TB: 18 were treated	0, 90, and 180	Decrease	13 of 18 had reversion to negative results
Nicol et al., 2005 (42)	South Africa	Bispot (18 h)	Pediatric patients with active TB: 15 had probable or possible disease	0 and 30	Increase then decrease	Mean levels increased by 45% after 1 mo of therapy compared with before therapy
Aiken et al., 2006 (38)	Gambia	Bispot (6–14 h)	Persons with active TB: 82 tested before and after treatment	0 and 365	Decrease	82% had positive results before treatment, and 46% had positive results 6 mo after treatment
Ewer et al., 2006 (44)	United Kingdom	Bispot	Persons with latent TB infection: 38 with positive TST and IGRA results were treated; 11 with positive TST and IGRA results were not treated; 14 with negative TST results and positive IGRA results were not treated	0, 180, 365, and 640	Decrease, no change, and decrease	6 of 38 (16%) had reversion after treatment; 0 of 11 (0%) had reversion who were not treated; and 7 of 14 (50%) had reversion without treatment
Wilkinson et al., 2006 (79)	United Kingdom	Bispot (14 h)	Persons with latent TB infection: 33 received INH/RIF; 8 received no treatment	0, 26, and 82	No change	Mean levels increased during treatment but decreased at the end of treatment; no change was seen in untreated persons
Pai et al., 2006 (43)	India	QFT-IT (16–20 h)	Persons with latent TB infection: 10 received INH	0, 365, and 640	No change	Median levels 10 U → 5 U → 7.9 U; percentage positive (>0.35): 100% → 90% → 90%

Tests de détection de la production d'Interferon gamma

- **Diagnostic de Tuberculose latente**
 - Combien de temps après le contact les tests deviennent + ?
 - Lorsque les tests sont + combien de temps ils restent +
 - QTF réalisé à 18 mois d'intervalle chez les personnels de santé (Am J Resp Crit Care Med 2006)
+ puis - 24,0% (si QTF faiblement +/si IDR -)

•

HAS (décembre 06)

Indications retenues par les experts

- Enquête autour d'un cas , uniquement chez les adultes (de plus de 15 ans)
- Lors de l'embauche pour les professionnels de santé et ceux qui travaillent dans un service à risque : idem IDR
- Pour aider au diagnostic des formes extra-pulmonaires de tuberculose maladie
- Avant traitement par anti TNF (Afssaps)

Chimioprophylaxie= traitement de l'infection latente

- pour diminuer le risque d'évolution vers la tuberculose maladie

Oui

si infection récente

OUI

Si risque élevé d'évolution vers la tuberculose maladie

Traitement de l'Infection latente

Plusieurs schémas possibles

- Rifampicine + isoniazide : 3 mois
- Isoniazide en monothérapie : 9 mois = schéma OMS/CDC
 - inactif sur les BK intra-cellulaires
 - plutôt 12 mois chez l'immunodéprimé
- Rifampicine + pyrazinamide : 2 mois
 - efficacité non supérieure aux 2 autres
 - plus toxique
- Rifampicine : 4 mois

**→ Prévention de la tuberculose-maladie
(réduction > 70%)**

Étapes communes des enquêtes

(voir fiche pratique)

1. Débuter rapidement l'action

- Signalement < 48h après le début du traitement
- Responsabilité et coordination de l'enquête par le CLAT du lieu de domicile
- Entretien avec le médecin déclarant
- Entretien avec le patient par un personnel du CLAT (à l'hôpital dans les 3 jours, puis à domicile)
- Personnel formé : infirmier(e) ou médecin
- Identification précise des sujets contact (liste) : utilisation d'un questionnaire

- **Durée de contagiosité**

- Avant le diagnostic :

- consensus de 3 mois au moins avant le diagnostic

- Après le début d 'un traitement efficace :

- très forte réduction de la contagiosité dès les 2-3 premières semaines

- mais contagiosité potentielle jusqu'à plus de 3 mois (EM+ et C+)

- **Risque de progression vers la maladie**
 - **En moyenne de 10 % chez l 'adulte**
 - dont plus de la moitié dans les 2 premières années suivant l 'infection
 - 1 à 4 % des sujets contact d 'un EM + développeront une tuberculose (si ITL pas traitée)
 - **Risque modifié par :**
 - BCG : ↓ 50%
 - Enfants : risque de progression jusqu'à 40 %
 - Risque majoré dans certaine maladies et dans les états d 'immunodépression
 - Traitement de l 'infection : réduction > 50%

2. Sélectionner les sujets contact à investiguer

- Evaluation des risques liés au cas index, au type de contact et au sujet contact
- Utilisation d'un algorithme

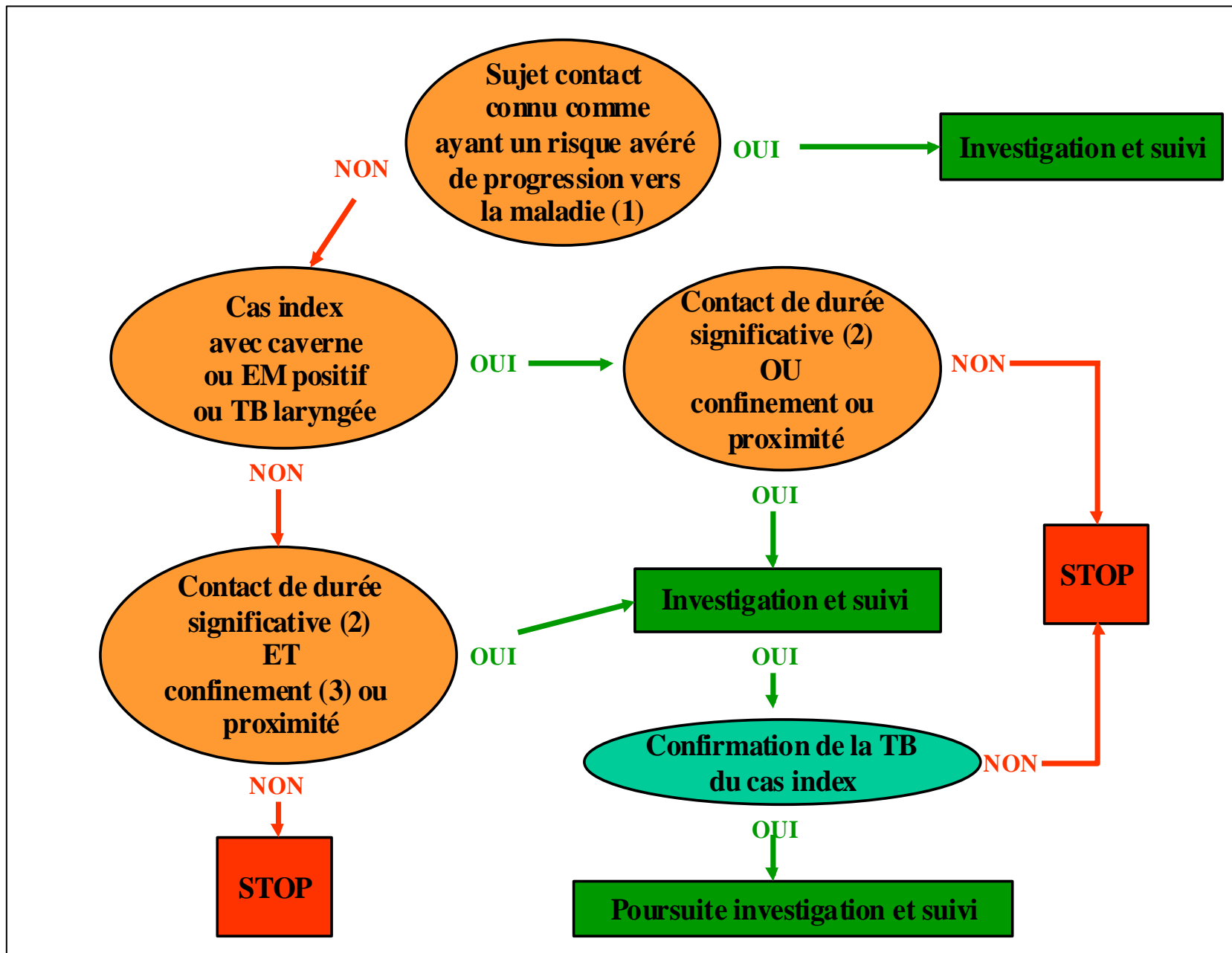
Notes pour l'utilisation de l'algorithme

(1) Risque de progression vers la maladie : appartenance à une classe d'âge à risque (moins de 5 ans, adolescents et personnes de plus de 75 ans), immunodépression, malnutrition, alcoolisme, tabagisme, toxicomanie, diabète, silicose, hémodialyse, traitement immunosuppresseur etc.

(2) Durée significative : une durée de contact est classiquement estimée comme significative à partir de 8 heures cumulées ou consécutives, mais il n'existe pas de seuil absolu (dès la 1ère heure dans certains cas). Elle est à moduler en fonction des autres critères (risque de progression vers la maladie, contagiosité du cas index, confinement et proximité)

(3) Confinement : dépend de la taille et de l'aération de la pièce et du nombre de personnes dans la même pièce.

Algorithme d'aide à la sélection des sujets contact exposés à une tuberculose contagieuse



Milieu de soins

- Diminuer les risques de transmission
- Risques spécifiques (immunodéprimés et enfants, contacts rapprochés et confinement, fréquence des manœuvres médicales à risque)
- Durée de contact « significative » dès la 1ère heure
- Cellule de coordination : CLAT, CLIN, services cliniques, direction, médecine du travail et recours éventuel au CCLIN
- Reprise du travail du personnel traité : après négativation culture
- *La négativité de l'examen direct n'est pas suffisante pour lever l'isolement ou ne pas l'instaurer*
- *Toute tuberculose pulmonaire à bactériologie positive soit au direct soit en culture peut conduire à une transmission*

Durée contagiosité sous traitement antituberculeux (bacille sensible)

Baisse rapide de la contagiosité car baisse de :

Toux

Volume expectoration

Nombre BAAR/lame

Infectiosité des BAAR

- **Durée de contagiosité: en moyenne 15 jours
(5 à 10% restent BAAR +)**