



Tuberculose : à quand l'éradication ?

C. Merle, OMS/TDR merlec@who.int



Déclaration d'intérêts de 2013 à 2016

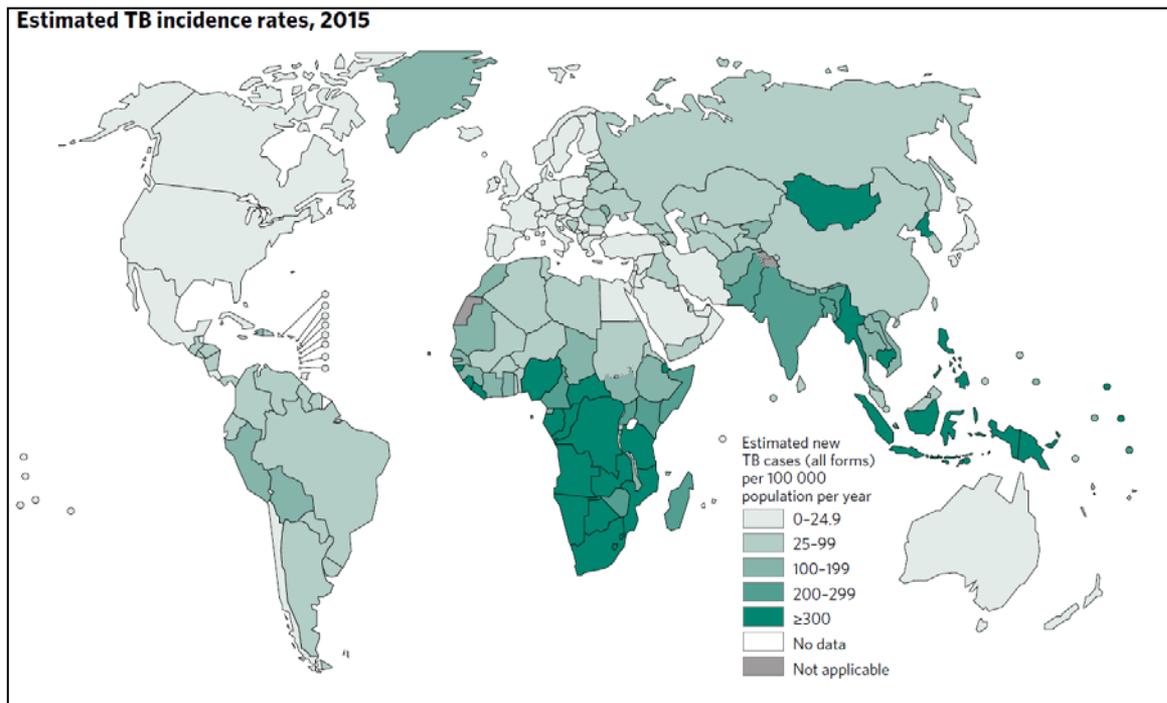
- Aucun conflit d'intérêts à déclarer
- Les opinions émises dans cette présentation sont celles de l'auteur et ne représentent pas nécessairement celles de l'OMS.

Outlines



- Situation épidémiologique et évolution
- Eradication vs élimination
- Modélisation de l'élimination de la TB
- Pistes pour l'élimination

Taux d'incidence de la TB en 2015



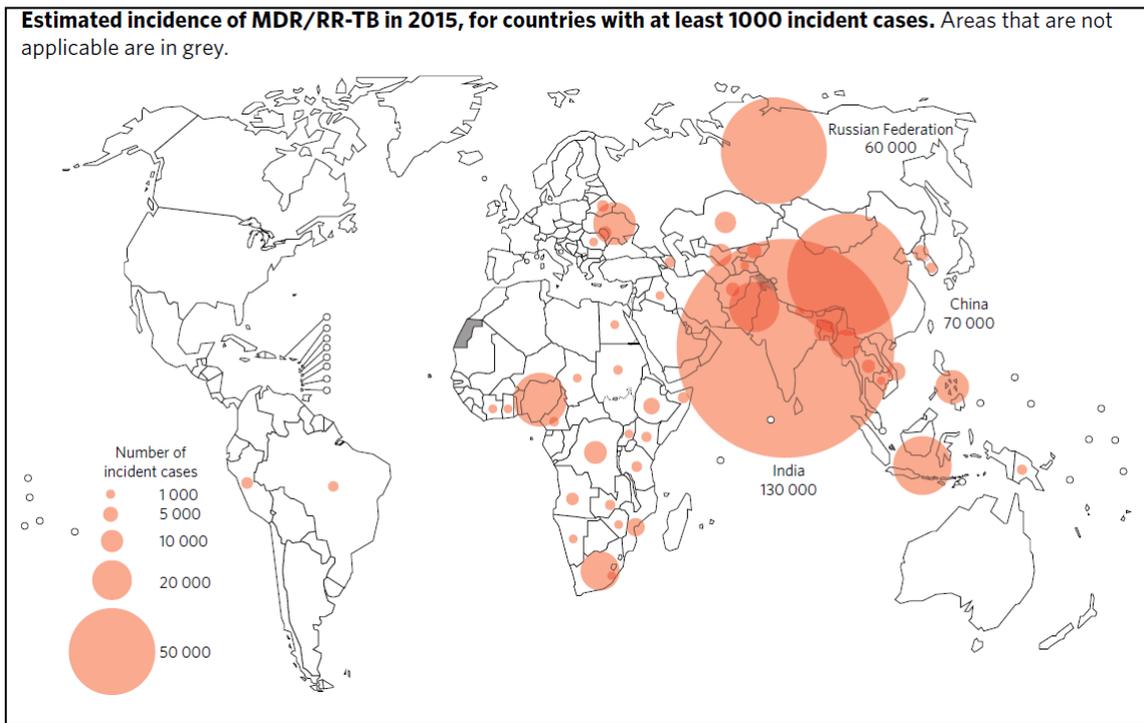
Estimation de **10.4 millions** de nouveaux cas en **2015**

- 90% adultes
- 10% enfants

1.4 million de décès liés à la TB (0.4 millions parmi les patients TB/VIH)

Source: Global TB report – WHO- 2016

Incidence de la DR-TB

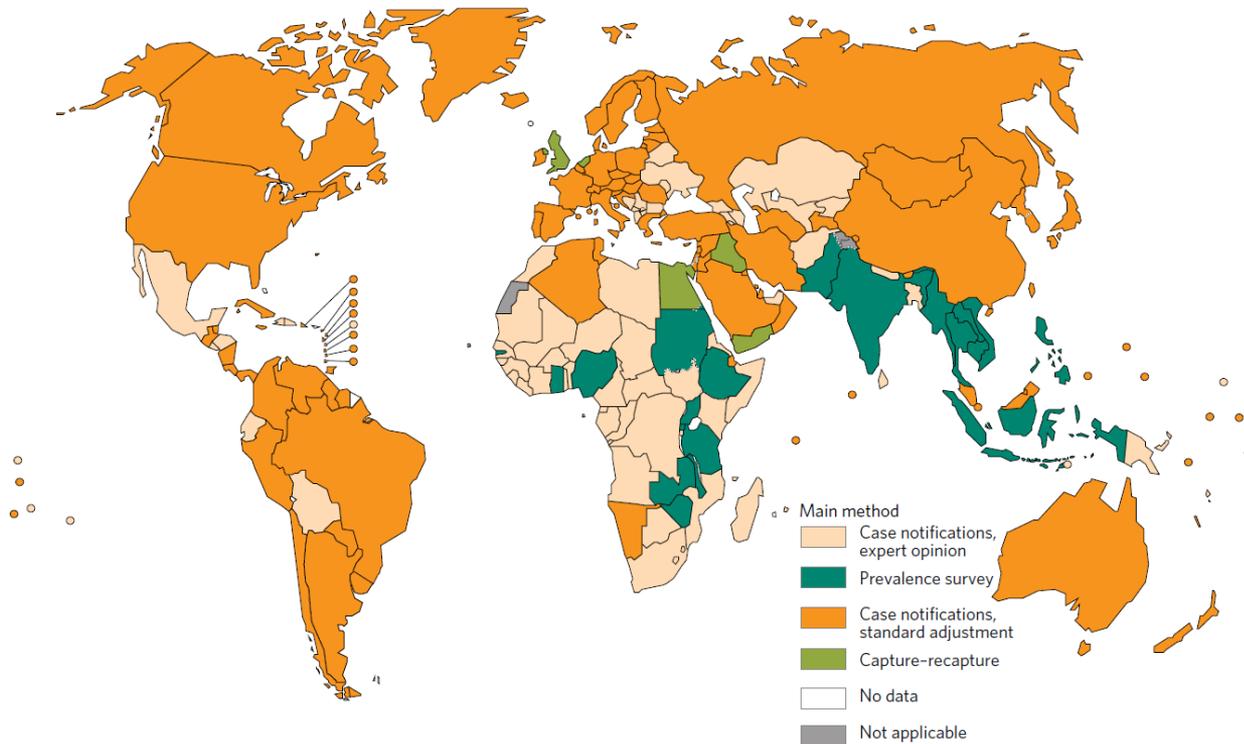


**Une estimation
de 580,000
nouveaux cas
de TB-DR en
2015**

Source: Global TB report – WHO- 2016

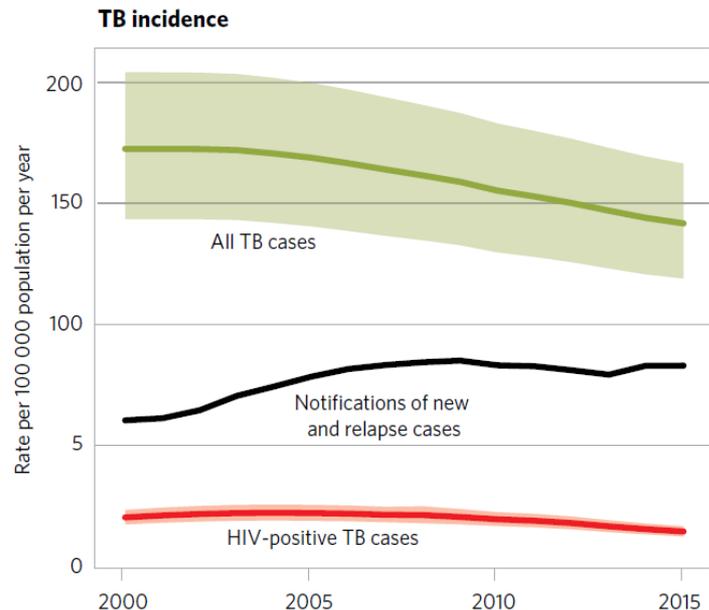
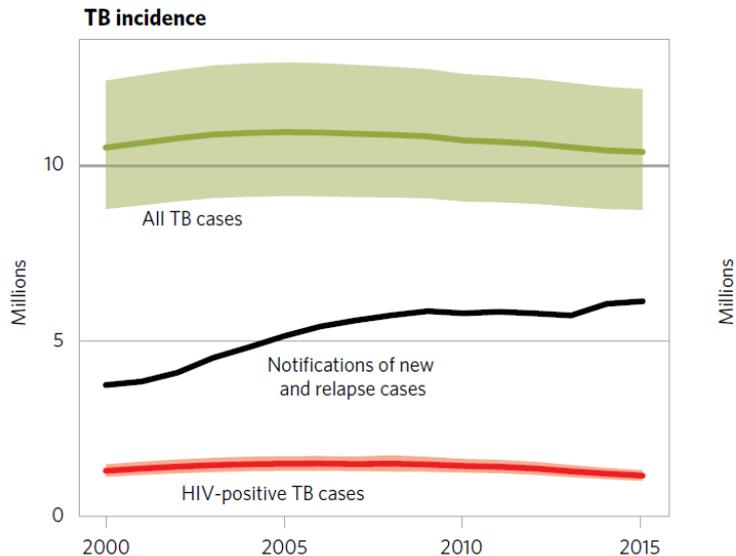
Méthodes pour estimer l'incidence de la TB

Main methods used to estimate TB incidence^a

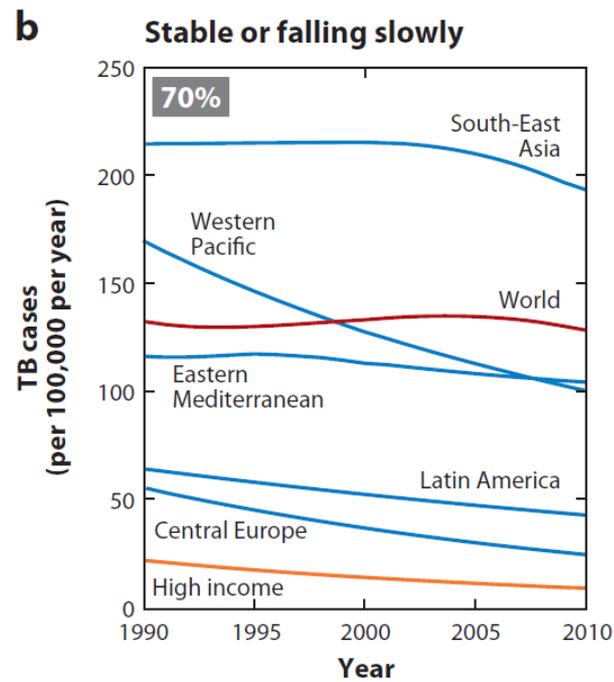
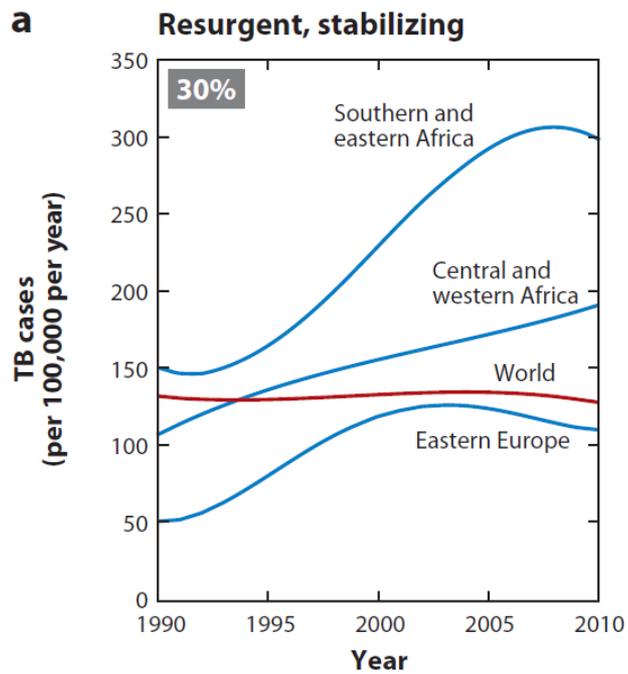


Incidence de la TB: evolution 2000-2015

Global trends in the estimated number of incident TB cases 2000-2015. Shaded areas represent uncertainty intervals.



Variations géographiques



Source: C. Dye et al. *Ann Rev public Health* 2013. 34:271-86

Tendances régionales 2000-2015

Regional trends in estimated TB incidence rates (log scale) by WHO region, 2000–2015. Total TB incidence rates are shown in **green** and incidence rates of HIV-positive TB are shown in **red**. Shaded areas represent uncertainty intervals. The **black** lines show notifications of new and relapse cases for comparison with estimates of the total incidence rate.



Eradication vs Elimination ?

- 1989 : “Elimination de la TB” (CDC, puis ECDC & OMS)

Plusieurs définitions dont la mention d'un taux d'incidence inférieur à 1 cas pour 1 million

- 2006: “ Stratégie “Stop TB”

Elimination de la TB parmi les problèmes de santé publique en 2050

- 2015: Stratégie “END TB ”



La stratégie “End-TB”



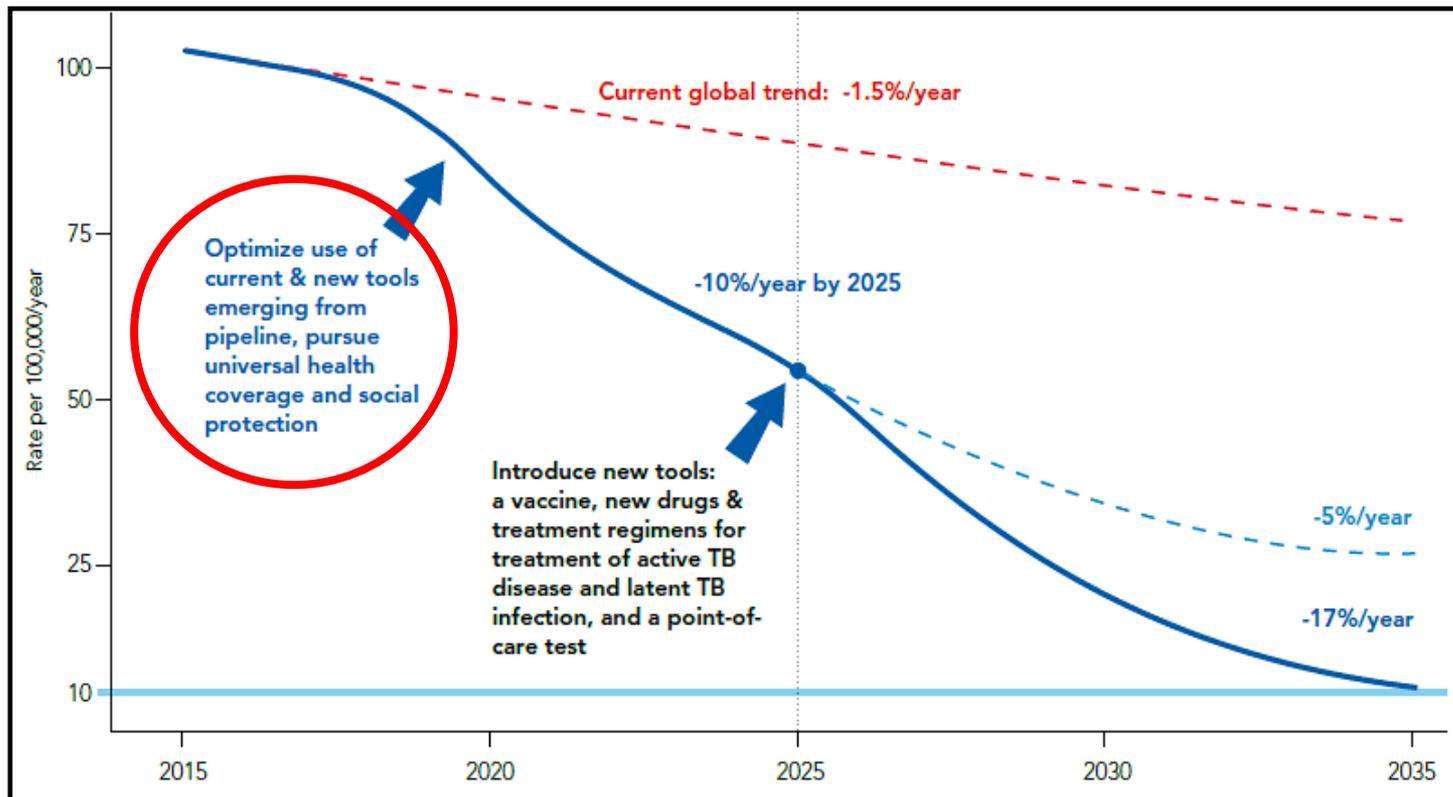
THE END TB STRATEGY

VISION	A world free of tuberculosis – zero deaths, disease and suffering due to tuberculosis			
GOAL	End the global tuberculosis epidemic			
INDICATORS	MILESTONES		TARGETS	
	2020	2025	SDG 2030	END TB 2035
Reduction in number of TB deaths compared with 2015 (%)	35%	75%	90%	95%
Reduction in TB incidence rate compared with 2015 (%)	20% (<85/100 000)	50% (<55/100 000)	80% (<20/100 000)	90% (<10/100 000)
TB-affected families facing catastrophic costs due to TB (%)	Zero	Zero	Zero	Zero



Mais le critère d'élimination admis internationnellement : seuil de 1 cas TB / 1 million
Cible pour 2050

Modélisation de l'évolution épidémique

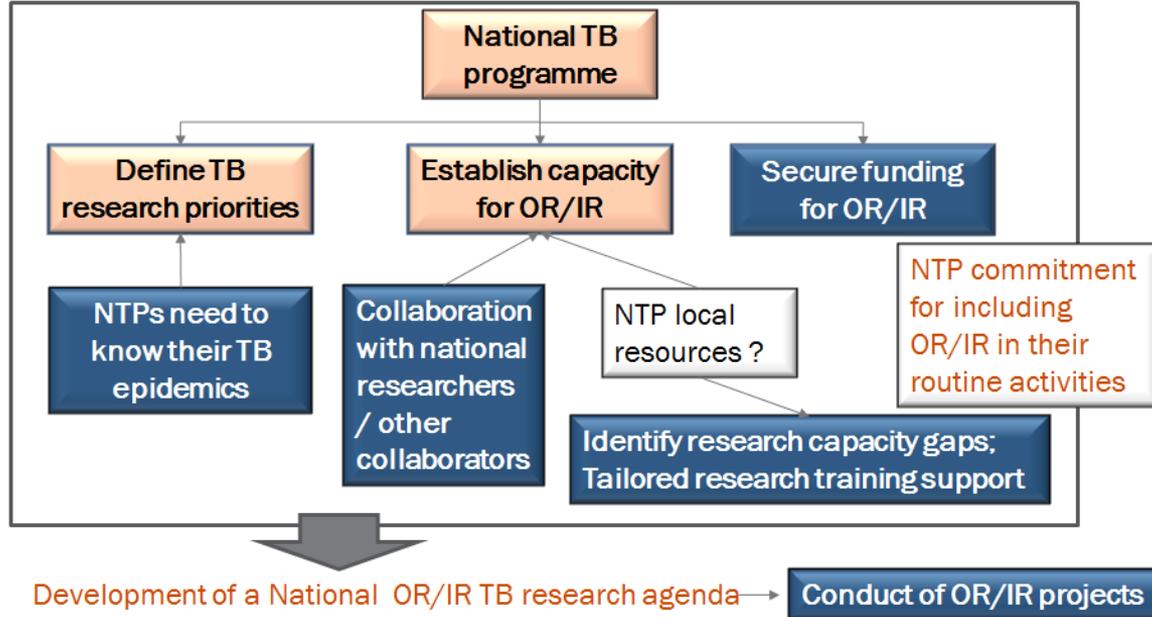


Renforcement de la RO et RMO

FRAMEWORK FOR ENHANCING OR/IR



For enhancing the conduct of OR/IR addressing TB control priorities

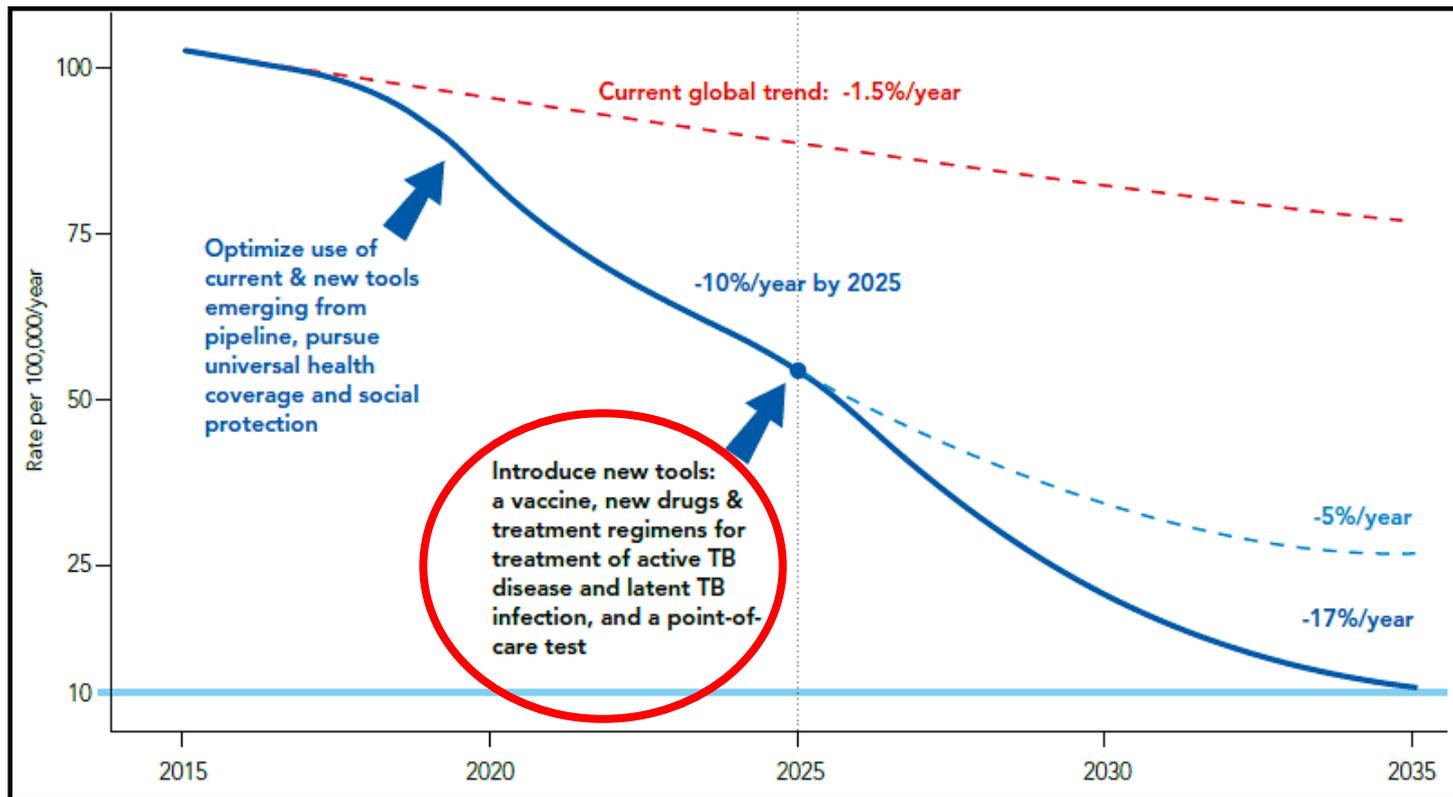


APPROCHE EN AFRIQUE DE L'OUEST

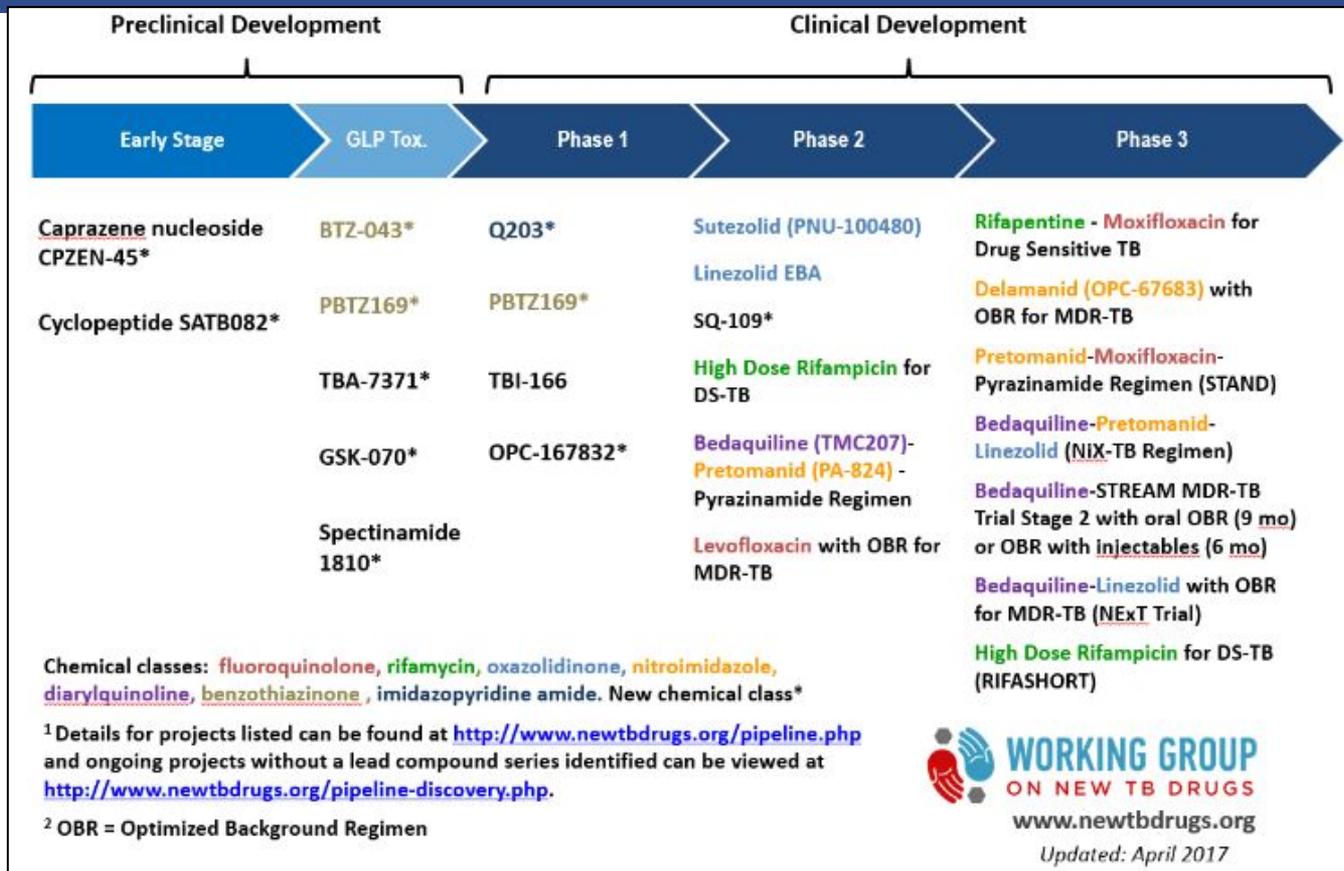


- **REGIONALE:** 16 pays de l'Afrique de l'ouest
- **COLLABORATIVE**
- **RECHERCHE INTEGREE** dans les PNTs
- **PAR ETAPES**

Modélisation de l'évolution épidémique



Nouveaux traitements en phase de R&D



R&D vaccins

Plusieurs vaccins en développement

PRECLINIQUE: 2 explorants la protection post-exposition

- CysVac2, UNISYD (University of Sydney and Vaxine)
- Therapeutic vaccine-MVA platform, Transgene SA

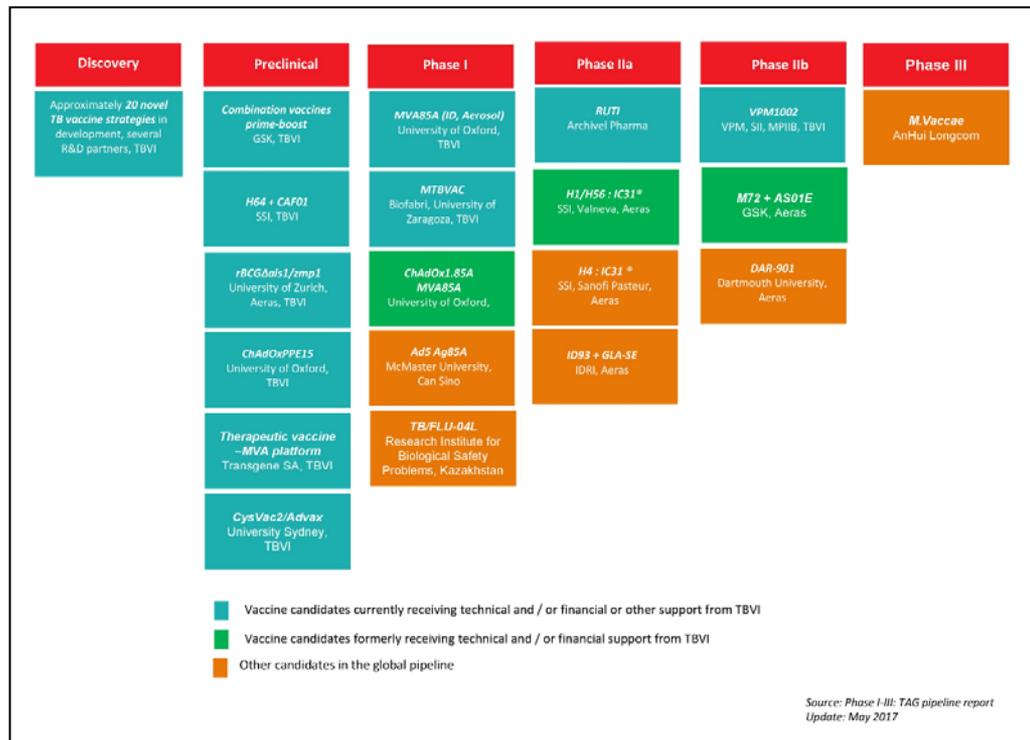
CLINIQUE

Aerosolised MVA85A (Oxford): forme inhalée, intéressant pour les PVD. Phase I

MTBVAC (University of Zaragoza, Institut Pasteur and Biofabri). Population cible: nouveau nés. Phase Ib en Afrique du sud

VPM1002 (Max Planck Institute) phase II en Afrique du Sud. Population cible nouveaux nés

Phase III en Inde – cible patients TB traités pour éviter les récurrences TB



R&D Tests Diagnostiques

Tests évalués en 2016

- Le TB-LAMP : amplification pour diagnostic TB
- Line probe assays (LPA) pour traitement de 1ere ligne (Rif et INH)
- LPA pour traitement de 2eme ligne (FQ, inj)

Test en évaluation en 2017

- Xpert Ultra (amélioration de la Se)
- Autre tests moléculaires de séquençage (Genoscreen)

Test pouvant prédire la progression de la TB latente à la TB maladie

- Le groupe des test IGRAs (QTF, QTF-Plus)

TECHNOLOGIES IN DEVELOPMENT FOR USE IN REFERENCE LEVEL LABORATORIES

- m2000 RealTime MTB System, Abbott, USA
- TruArray® MDR-TB, Akonni, USA
- INFINITI® System MDR-TB BioFilm Chip® Microarray, AutoGenomics, USA
- BD ProbeTec® ET Direct TB assay, BD, USA
- TB drug resistance array, Capital Bio, China
- AMTD test, Hologic Genprobe, USA
- Cobas TaqMan MTB test, Roche, Switzerland
- Anyplex™, Seegene, Korea
- Magicplex™ MTB, Seegene, Korea
- TRC Rapid®M.TB, Tosoh Bioscience, Japan
- MeltPro®, Zeesan Biotech, China

TECHNOLOGIES IN DEVELOPMENT FOR USE IN INTERMEDIATE LEVEL LABORATORIES

- FluoroType MTB/FluoroType MTB RNA, Hain Lifesciences, Germany
- iCubate System, iCubate, USA
- AdvanSure, LG Life sciences, Korea
- vereMTB, Veredus Laboratories, Singapore
- SPEED-OLIGO®, Vircell, Spain
- MolecuTech REBA, YD Diagnostics, Korea
- LATE-PCR, Brandeis University, USA
- GeneXpert XDR cartridge, Cepheid, USA
- Xpert Ultra, Cepheid, USA
- Enigma ML, Enigma Diagnostics, UK

TECHNOLOGIES IN DEVELOPMENT FOR USE IN PERIPHERAL LEVEL LABORATORIES

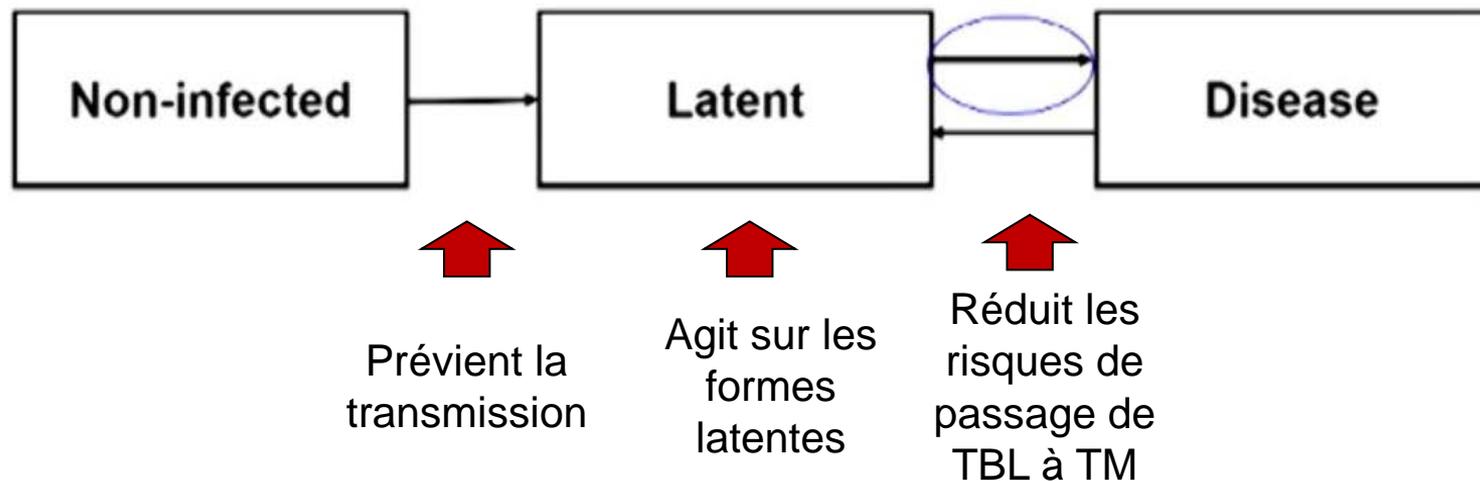
- Genedrive MTB/RIF ID, Epistem, UK
- HYDRA, Insilixa Inc, USA
- Truelab/Truenat MTB, Molbio/bigtec Diagnostics, India
- EasyNAT TB Diagnostic kit, Ustar Biotechnologies, China
- GenePOC test, GenePOC, Canada
- Xpert Omni, Cepheid, USA

* This is not an exhaustive list of technologies in development. Those listed are the ones documented in publications by UNITAID and TAG.

Le problème essentiel des tests développés ou en cours de développement est leur déploiement à échelle. Aucun test «point of care» en développement en ce moment.

Activités, hypothèses et modélisation

1962 – Waaler et al : les début de la modélisation en TB

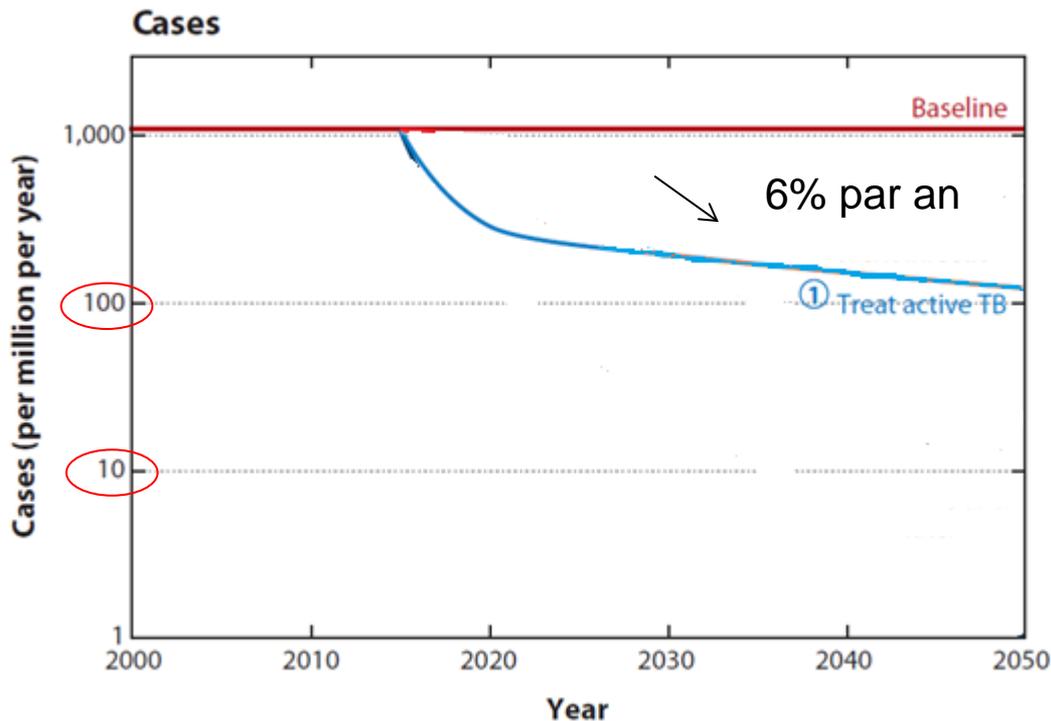


Waalier et al. 1962 Am J Public Health Nat Health

Activités, hypothèses et modélisation

Scénario 1: axé sur le traitement

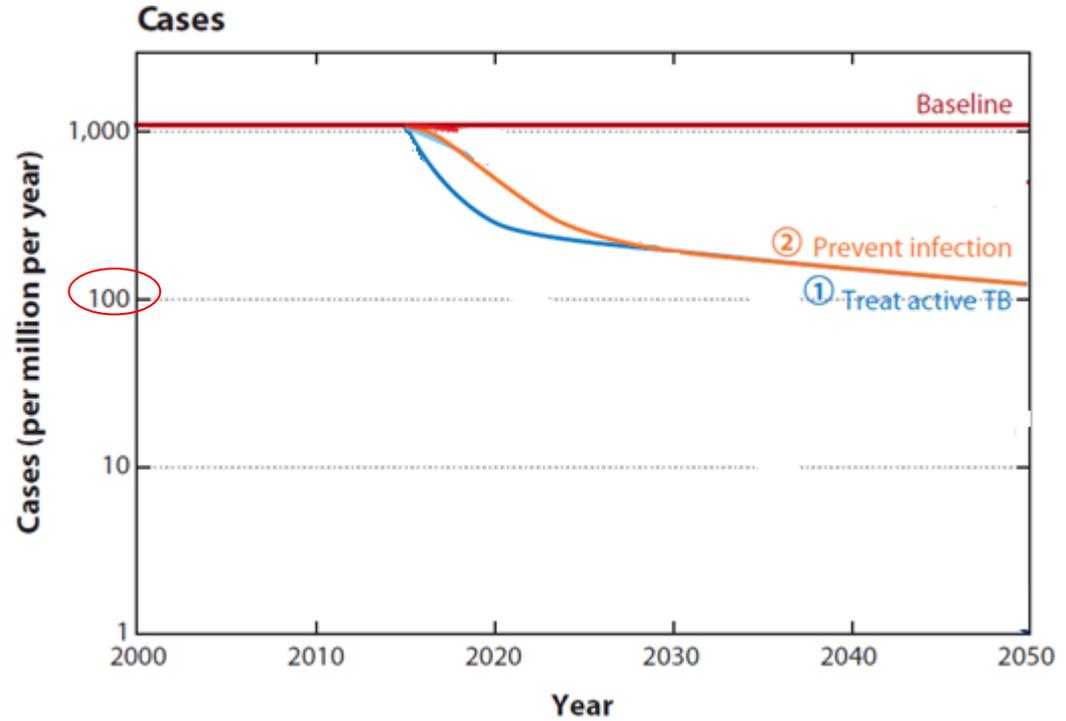
- Un diagnostic fiable et précoce des cas
- + traitement plus efficace
- = Réduction de la période de contagion de 1 ans à 3 mois
- = Réduction de la transmission de 12 à 3



Activités, hypothèses et modélisation (2)

Scénario 2 : axé sur la prévention couplant

- Un hypothétique vaccin protégeant de l'infection
 - + un meilleur contrôle des infections acquises en MH
- = seul les «non infectés» sont ciblés
... résultats similaires au scénario 1

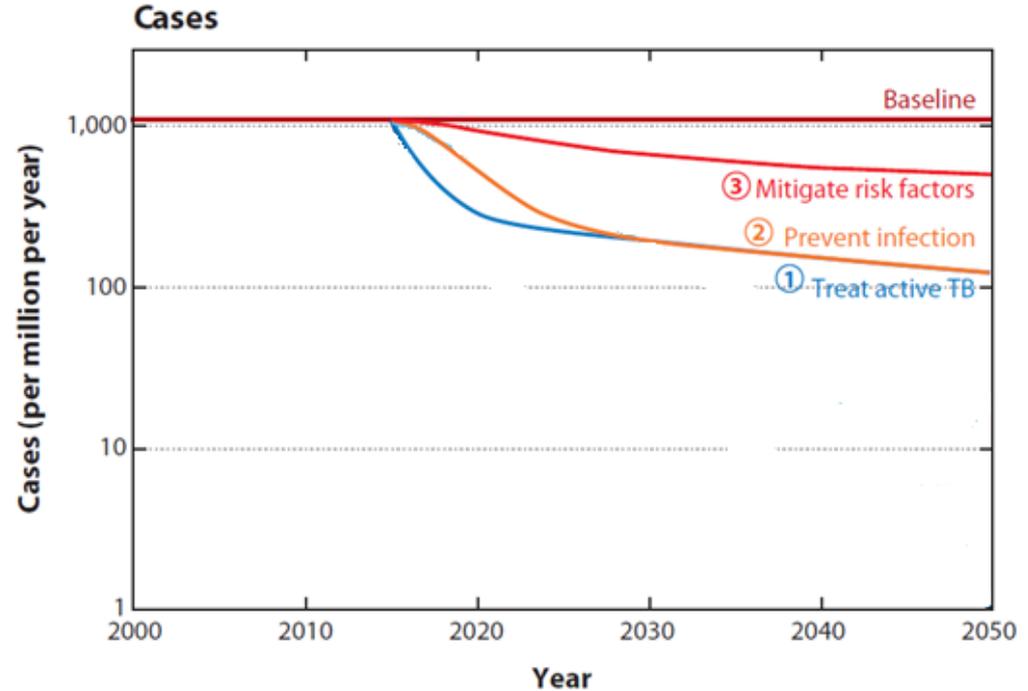


Activités, hypothèses et modélisation (3)

Scénario 3 : axé sur le «réservoir» des infections latentes

Un champ d'action est de réduire les risques associés au passage de l'infection à la maladie

- Contrôle du Tabagisme
- Diabète mieux contrôlé
- VIH et mise sous ARV

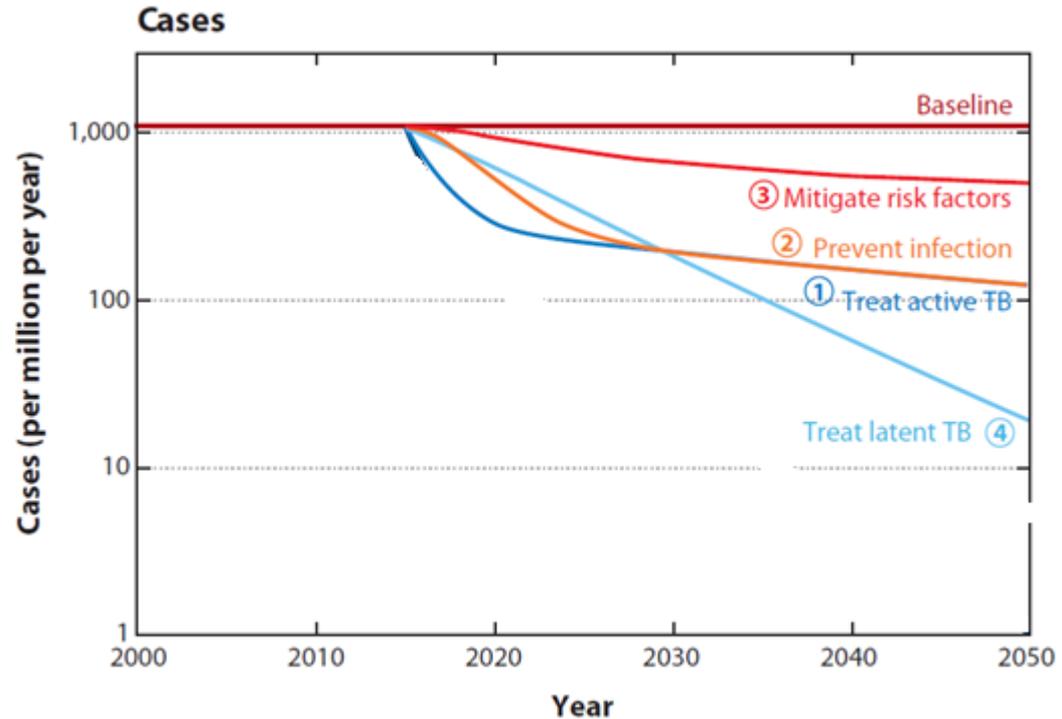


Activités, hypothèses et modélisation (4)

Scénario 4 : axé sur le «réservoir» des infections latentes

plus agressif à l'aide d'un vaccin (post-infection) ou d'un traitement des infections latentes de masse

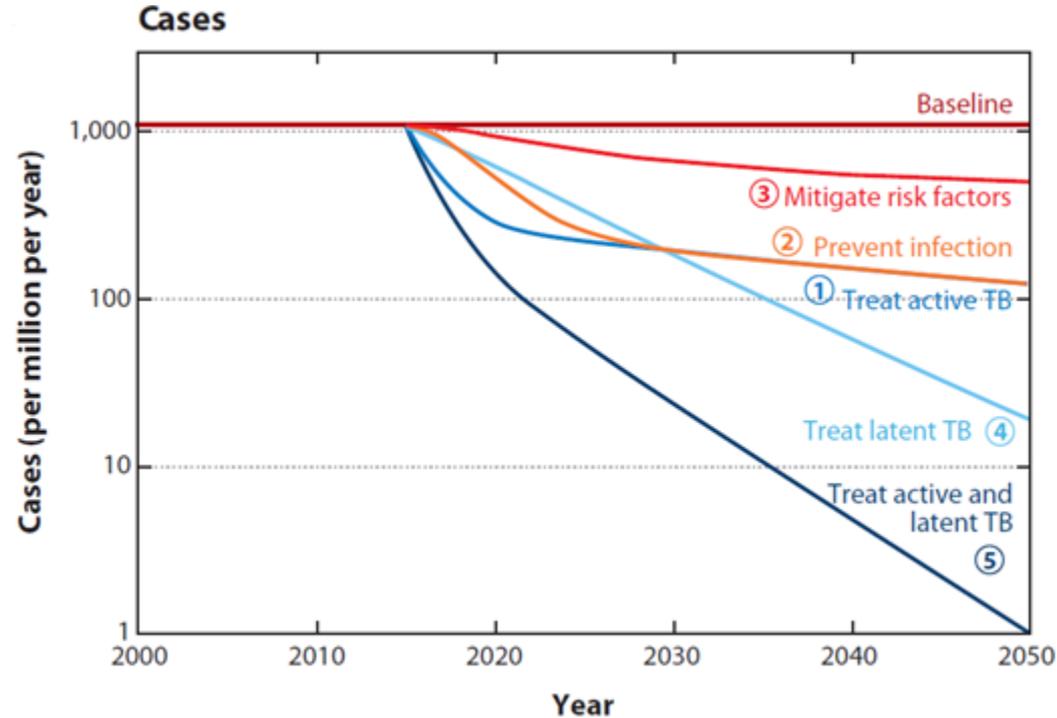
= Protéger 14% de la population par an réduirait l'incidence à 100/1 M en 2035 et 20/1 M en 2050



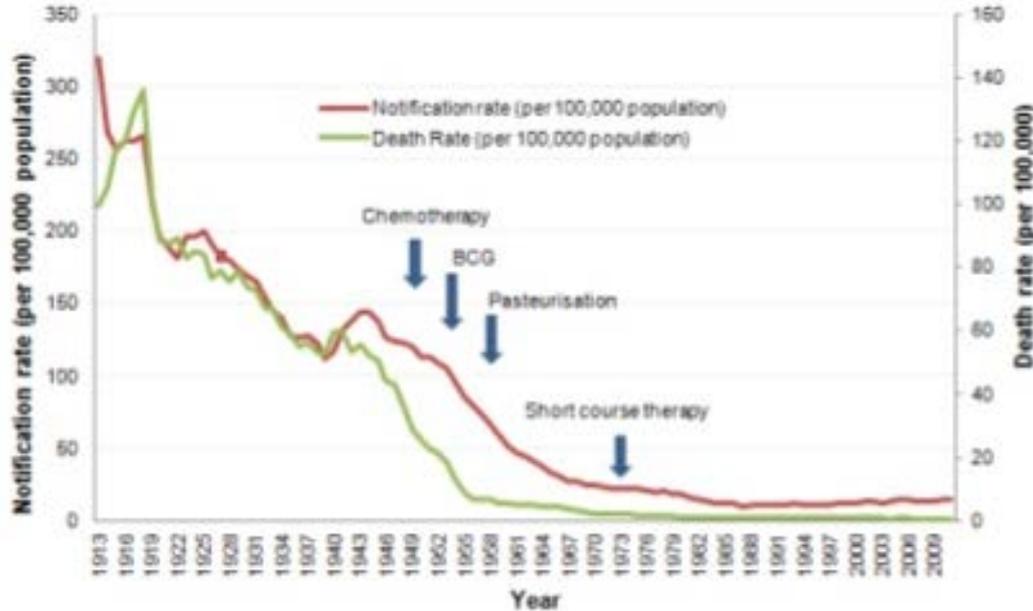
Activités, hypothèses et modélisation (5)

Scénario 5 : Combinaison de la réduction de la transmission et de la diminution du «réservoir» des infections latentes

Le seul scénario permettant d'espérer une élimination de la TB en 2050.

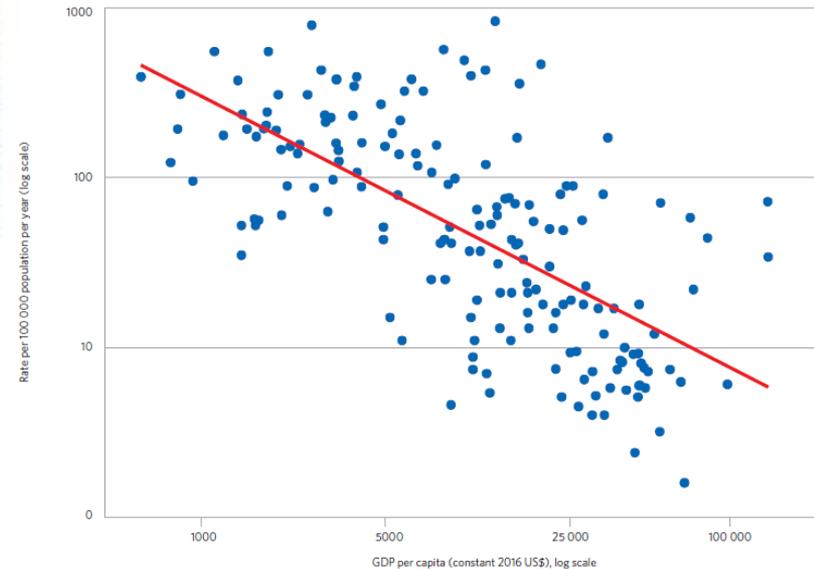


Evolution épidémique et indice de development



Source: Health Protection Agency - UK

Association between GDP per capita and TB incidence, for 170 countries with available data



Conclusion (1)

- La tuberculose ne peut pas être éliminée à l'échelle mondiale en 2050 avec les outils d'aujourd'hui
- La recherche est centrale pour pouvoir éliminer la TB
 - La recherche opérationnelle / de mise en oeuvre pour optimiser les outils/stratégies actuelles
 - La R&D d'un nouveau vaccin ou d'un traitement court des infections latentes compatible avec un traitement de masse

Conclusion (2)

- **Quelque soit les limites technologiques actuelles, les programmes TB doivent:**
 - Détecter plus tôt – décentralisation
 - Améliorer les résultats du traitement en réduisant notamment le nombre de patients arrêtant le traitement précocement
- **Un réel test diagnostique “point of care” doit être mis à disponibilité afin de réduire la période de transmission**

Conclusion (3)

Important de considérer que malgré:

- les progrès diagnostiques et thérapeutiques,
- la réduction de la pauvreté

l'élimination de la TB ne pourra se faire que par l'extinction du réservoir des TB latentes et donc par des campagnes de masse soit vaccinales soit thérapeutiques