

BEST OF
TUBERCULOSE

Elisabeth BOUVET

2005

Tuberculose 2004-2005

- Nouvelles molécules tuberculose = diminuer la durée, actif sur souches résistantes
- Tuberculose multirésistante (MDRTB)
- Modifications de la politique vaccinale BCG
- Nouveaux tests diagnostiques de l'infection tuberculeuse
- Prise en charge= corticothérapie, schéma court de traitement de l'infection

A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of mycobacterium tuberculosis

Science 2005: 307:223-7 K.Andries,...V.Jarlier

- Nouvel antibiotique = nouvelle famille qui a comme cible l'ATP synthase
- Chez la souris = antibiotique le plus actif que tous les antituberculeux connus à ce jour
- A M2 tous les bacilles sont éliminés des organes des souris quand la molécule J remplace l'un des 3 antibiotiques recommandés par l'OMS alors qu'il faut 4 mois pour obtenir le même résultat avec RHZ
- Longue demi-vie (1/semaine chez l'animal)
- Essais de phase 2 en cours chez l'homme

Linezolid

Bent von der Lippe Journal of Infection 2005 On line
19/05/05

- En Norvège : utilisation du Linezolid chez 10 patients consécutifs atteints de MDR TB en adjonction à d'autres traitements avec une efficacité importante permettant l'éradication de *M.tuberculosis* dans 9 cas sur 10
- Dans les 10 cas la souche était S avec CMI < 4mg/l
- **Mais** Effets secondaires notables dans 7 cas sur 10 = neuropathie périphérique dans 6 cas (après 4 à 20 semaines) ou insuffisance médullaire avec anémie, leucopénie ou thrombopénie chez 5 patients , tous réversibles après arrêt sauf 1 neuropathie .

Linezolid for the treatment of multi-drug-resistant tuberculosis

J Fortun, P.Martin-Davila, E.Navas, et al

J Antimicrobial Chemotherapy (2005)56,180-185

- 5 patients consécutifs avec MDRTB (2 bovis)
- CMI<0,5 mg/L
- Dans tous les cas les cultures sont négativées après 6 semaines de traitement associé comportant Linezolid .
- Associations avec Amox ac/FQ (2)/clf/...
- **Mais=effets secondaires= anémie, neuropathies +++**
- **Possibilité de diminuer les doses de Linezolid = 300mg/jour au lieu de 600mg , mieux toléré , compatible avec CMI .**
- **À confirmer**

Short course therapy with rifampin plus isoniazid compared with standard therapy with isoniazid for latent tuberculosis infection : a meta-analysis

Javier Ena and Victoria Valls CID 2005 ;40:670-676

- 5 essais comportant 1926 adultes (Hong-Kong, Espagne et Ouganda) ont été revus et considérés comme valables sur le plan méthodologique = études randomisées et contrôlées =INH+RIF 3 mois versus isoniazide >ou=6 mois (follow up= 16 à 36 mois)
- => équivalence sur le plan de l'efficacité , de la tolérance et de la mortalité .
- 3 études comportaient des patients VIH

Mesure de l' IFN- γ in vitro produit par les cellules T = Diagnostic moderne de l'infection tuberculeuse

IFN- γ

- Techniques avec lymphocytes purifiés
 - PBMC culture
 - Flow cytometry
 - Elispot
- Sang total
 - QuantiFERON
 - Sang total Dilué

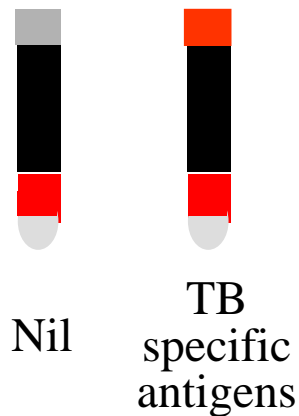
- immunité à médiation cellulaire
- Spécifique d'antigène
- Secreté, mesurable, stable
- Absent de la circulation normale
- importance de l' IFN- γ dans l'infection TB

Antigènes spécifiques: ESAT-6, CFP-10

- Absents du BCG
- Absents de la plupart des mycobactéries atypiques
- Induisent la production d' IFN- γ

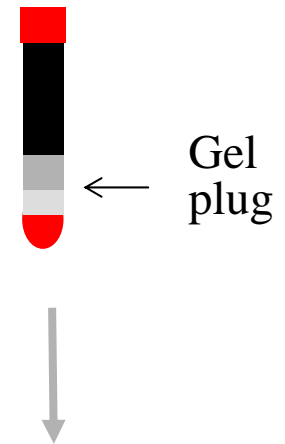
“In-tube” QuantiFERON-TB Gold test

1. Collect blood directly into 2 X 1mL heparin tubes



2. Mix and incubate for 16-24 hours

3. Harvest plasma OR Centrifuge and ship



5. Computer determines test result using QuantiFERON Gold software

4. Test for IFN- γ by ELISA

Easily automated, directly from tubes

Mycobacterium tuberculosis infection in health care workers in rural India :comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing

Pai M, Gokhale K, et al JAMA .2005;293:2746-55

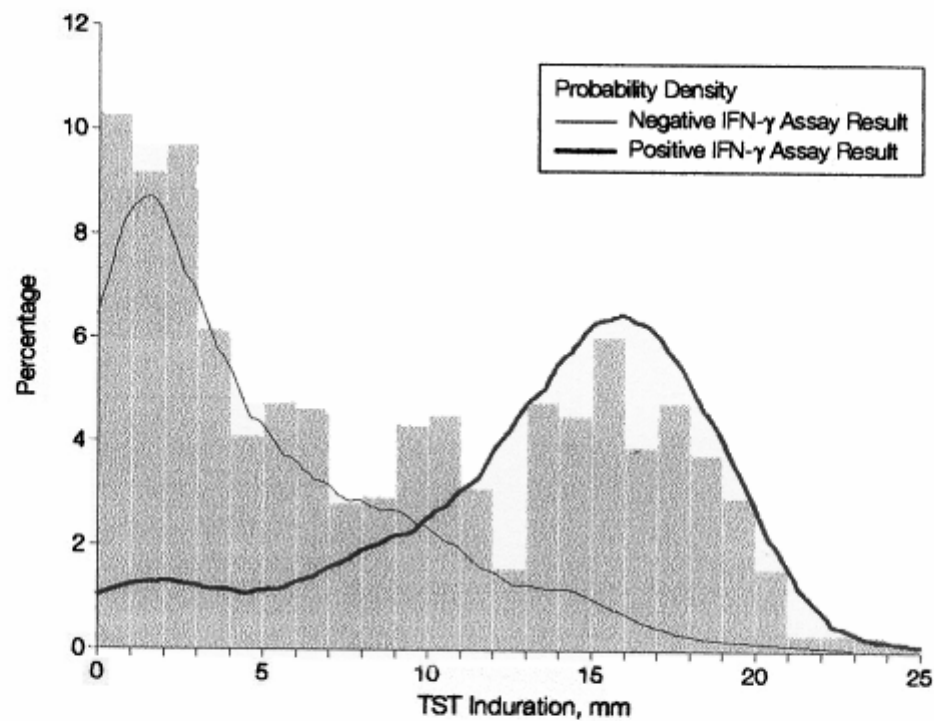
T cell-based tracking of multidrug resistant tuberculosis infection after brief exposure

L. Richeldi , K.Ewer, M.Losi et al

Am J Respir Crit Care Med , 2004,170:288-295

=Elispot comparé à TST chez 88 personnes(41 nn et 47 adultes) , 11 semaines après exposition à une accouchée BK+ au direct (mdr) =>17 sujets Elispot + corrélé à durée et proximité du contact alors que pas de corrélation entre exposition et TST .

Figure 4. Distribution of TST Responses by IFN- γ Assay Status (n=719)



TST indicates tuberculin skin test; IFN- γ , interferon γ . The overlaid curves are plots of the probability density functions, smoothed versions of the histograms.

Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country

Kang YA, Won Lee H, JAMA ,2005;293:2756-2761

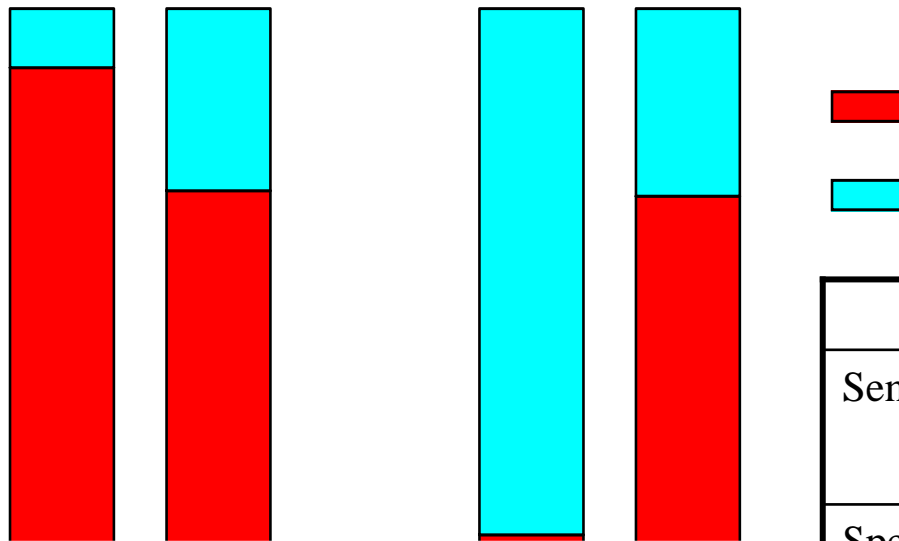
- Le test de mesure de l'interféron gamma est un meilleur indicateur de la tuberculose infection que le test cutané tuberculinique dans une population vaccinée par le BCG

Japan sensitivity and specificity study¹

- Sensitivity (for active TB)
 - *Untreated* TB Patients N=118,
 - from 4 Hospitals, Mean age = 54.3 yrs
- Specificity
 - Healthy individuals, BCG vaccinated, N=220,
 - from 4 nursing colleges
 - No identified risk factors for TB exposure

1 Specific Detection of Tuberculosis Infection with an Interferon-gamma Based Assay Using New Antigens Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; published ahead of print on April 1, 2004

Quantiferon versus TST



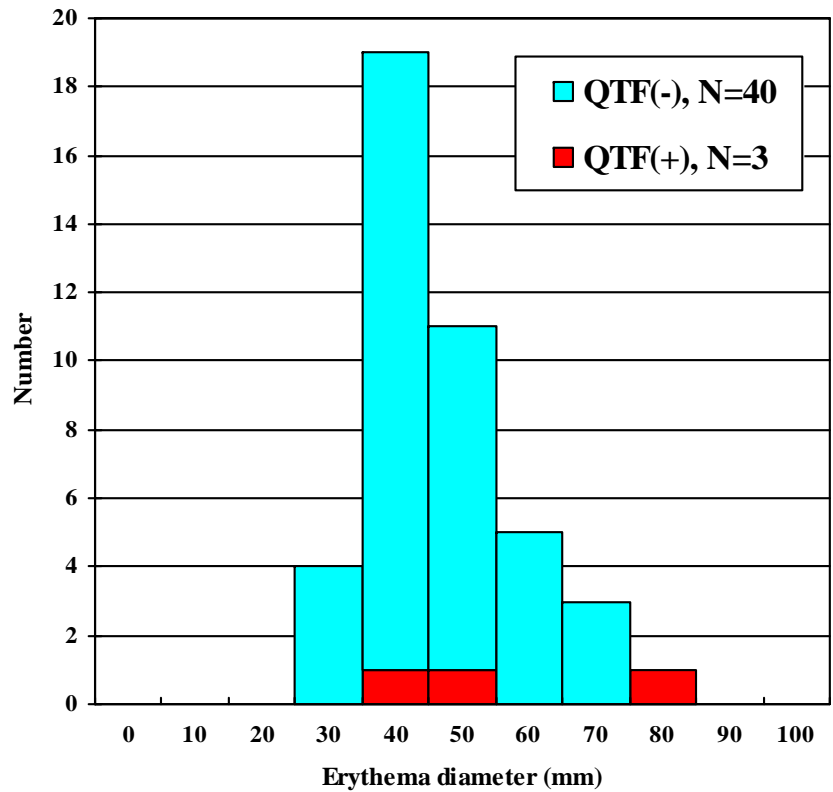
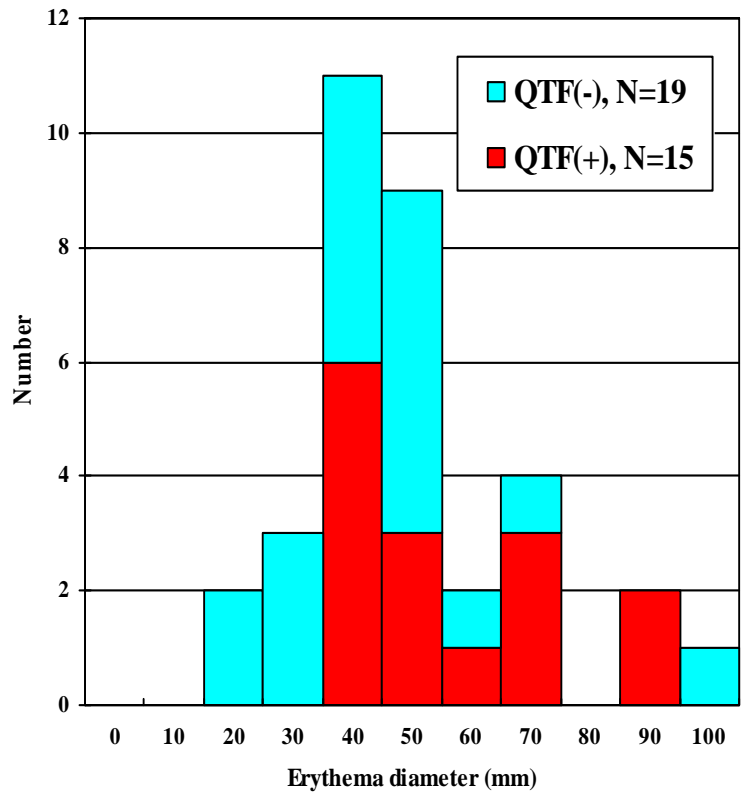
	QFT-Gold	Mantoux
Sensitivity	89.0% (105/118 +ve)	65.7% (50/76 +ve @ 5 mm)
Specificity	98.2% (213/217 -ve)	35.4% (73/113 +ve @ 10 mm)

QFT-Gold in a contact investigation in a school

(Young adults in a private school, Vaccinated, 2003)

Closer contacts, (+):44%

Other contacts, (+):7%



Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in
adolescents and adults

GE Thwaites, Nguyen Duc Bang, et al..

N Eng J Med ,2004,351:1741-51

- Première étude sur un nombre important de patients (545 randomisés en 2 groupes traités ou placebo) démontrant la réduction de la mortalité par l'adjonction de dexaméthasone dans la méningite tuberculeuse de l'adulte par rapport au groupe placebo mais pas de différence quant aux séquelles.

Drug-resistant tuberculosis ,clinical virulence,and the dominance of the
Beijing strain family in Russia
Drobniewski F, Balabanova Y, et al
JAMA, 2005, 293:2726-2731

- Incidence de la TB en RUSSIE EN 2002=83/100000
- BK souche Beijing a rapidement diffusé en Asie et Russie = pourquoi ? Souche plus virulente? Transmissibilité /capacité d'échapper à la protection BCG , mutabilité élevée, association fréquente à multirésistance
- Sur 880 patients consécutifs tuberculeux (2001-2002) (Russie) ,586 (66,6%) étaient infectées par souche du groupe Beijing , dont 75% avaient été des prisonniers
- Le fait d'avoir été en prison représente un facteur de risque majeur d'infection avec la souche Beijing.(Étude multivariée)
- Présentation clinique un peu différente:lésions XR + évoluées, SN moins fréquentes (réponse cytokine inhibée par TNF a, et faible sécrétion d'interféron gamma),avaient plus souvent été déjà traités, étaient plus jeunes, (transmission plus récente) , sujet source dans prison , **mdr=62%vs 26%**
- **Risque de diffusion à l'Europe de l'ouest et à l'Amérique**

Perspectives d'évolution de la politique vaccinale BCG en France

Daniel Levy-Bruhl , InVS, BEH, 2005,17-18,83-84

- Le ciblage de la vaccination BCG chez les enfants vivant dans un milieu à risque permettrait d'éviter 75% des cas des tuberculose évitées par la vaccination généralisée
- =>Recommandations du CTV et CSHPF= envisager la suppression de l 'obligation généralisée avec ciblage (enfants migrants ou de migrants de zones où incidence élevée) et mise en œuvre d'un plan national de lutte contre la tuberculose pour renforcer les autres actions (autour des cas)
- Arrêt de la production du vaccin monovax fin octobre 2005