

BEST OF Tuberculose 2006

Elisabeth BOUVET

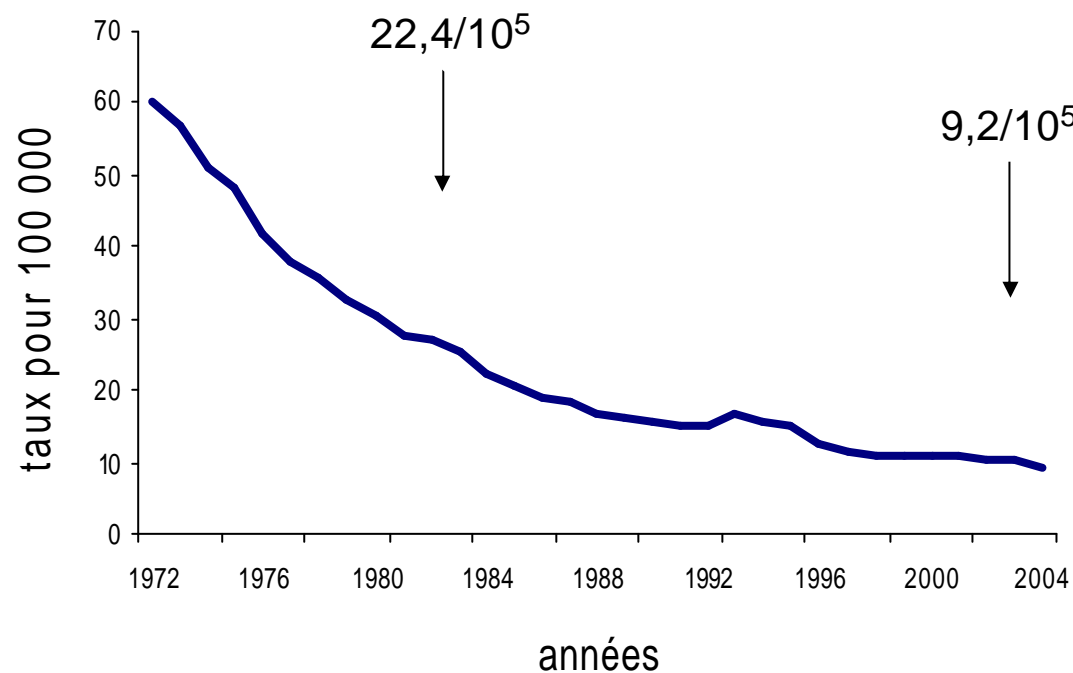
Daniel BONNET

Incidence de la tuberculose

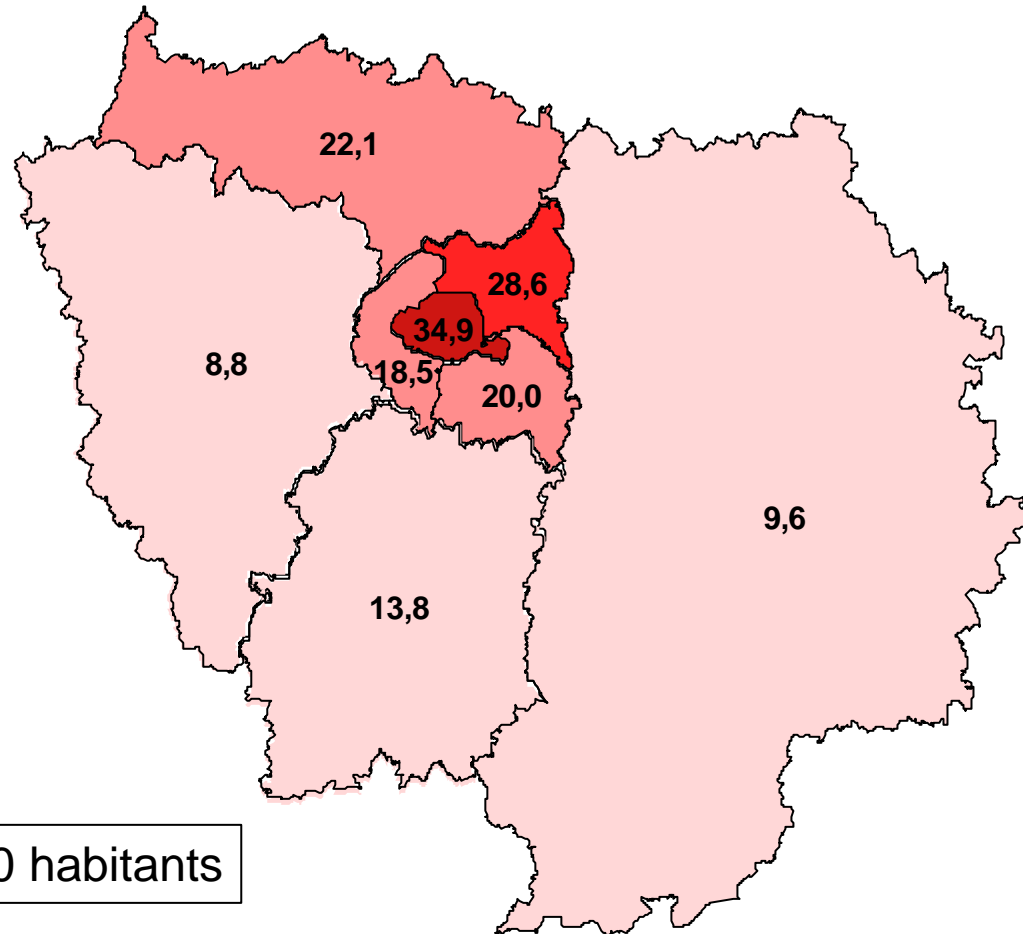
(taux pour 100 000 habitants)

France métropolitaine, 1972-2004

Che D, Bitar D, Les cas de tuberculose déclarés en France en 2004. BEH 2006 ;18 :121-5

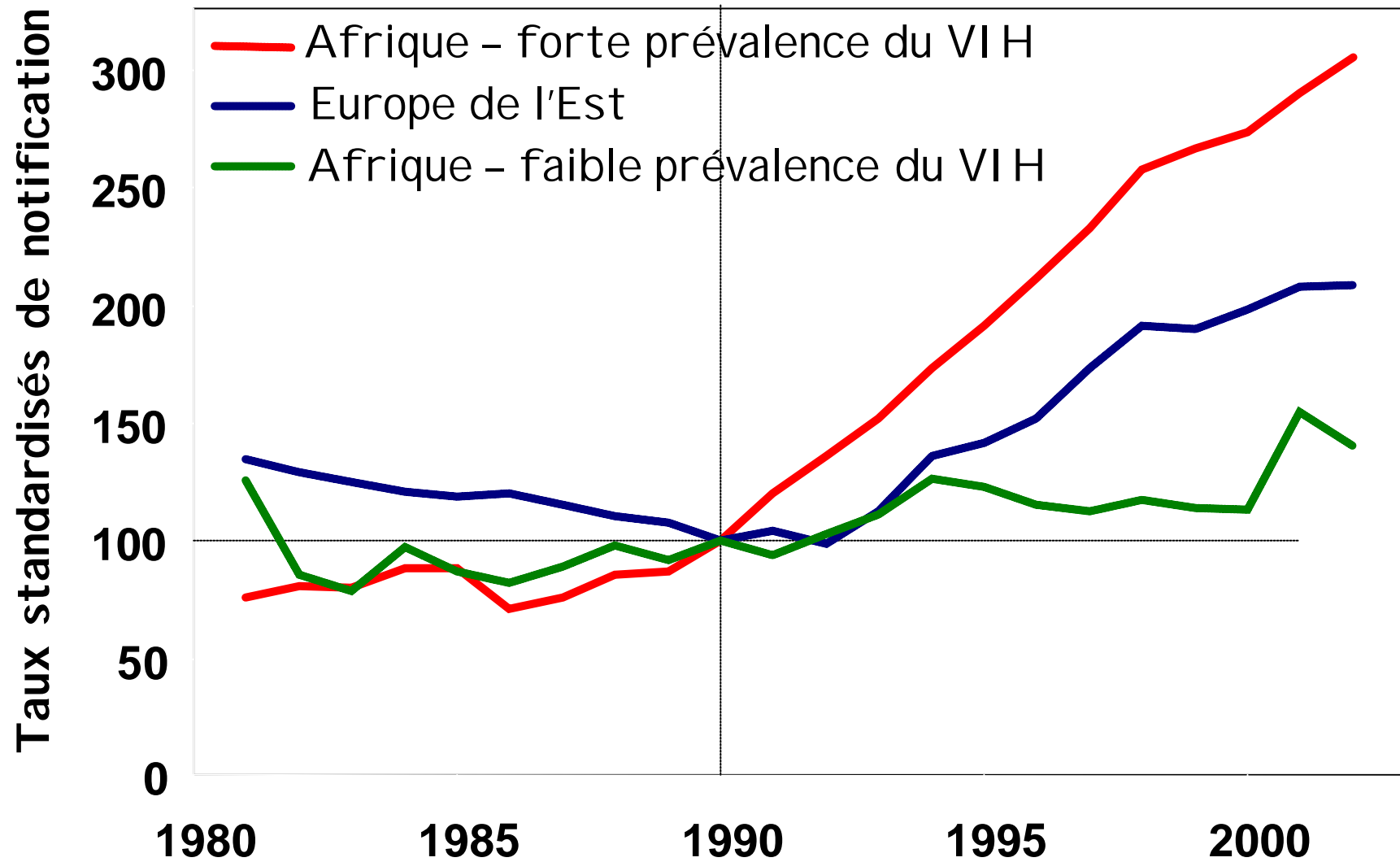


Incidence de la tuberculose déclarée par département, Ile-de-France, 2004



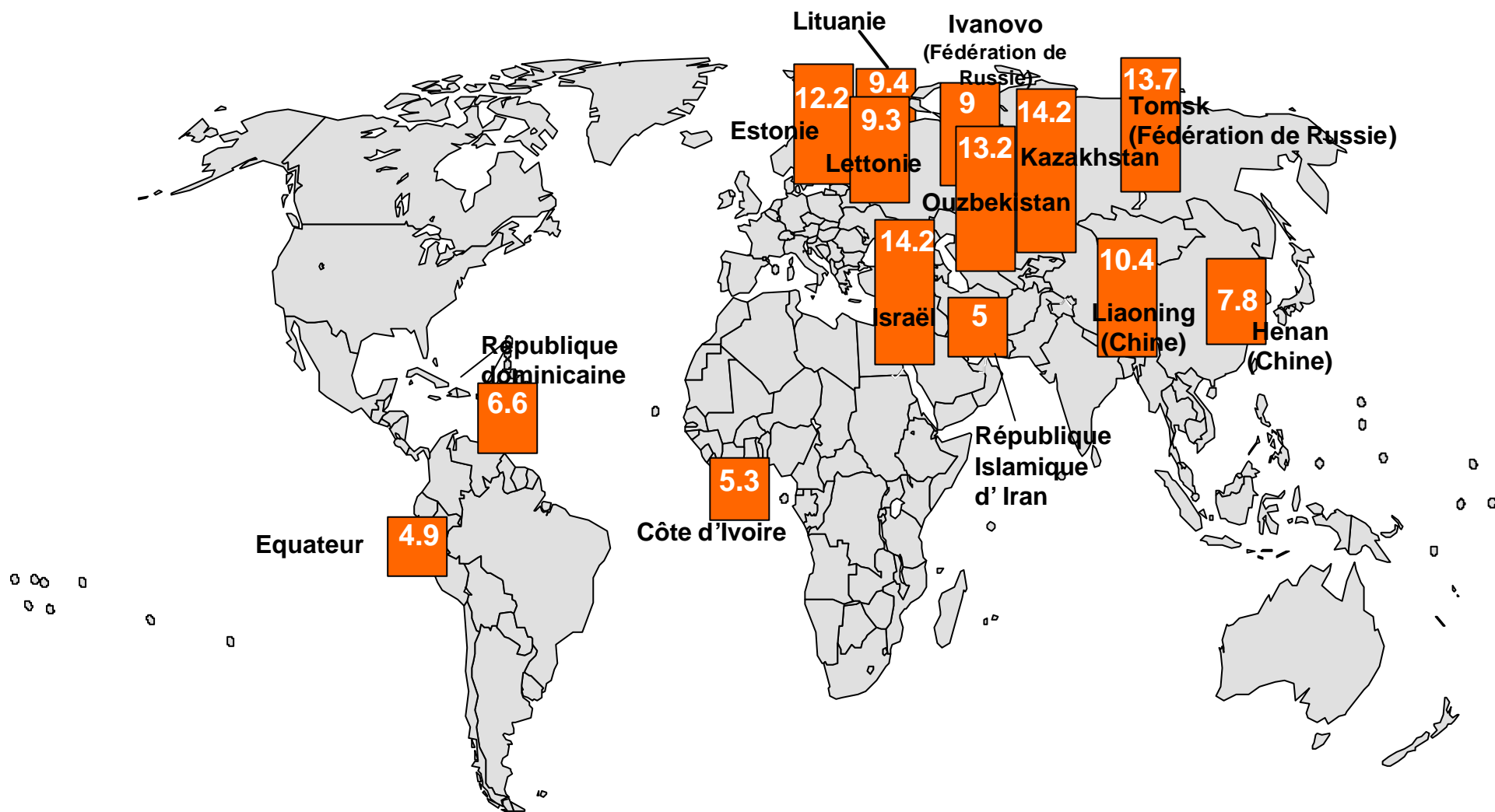
Taux pour 100 000 habitants

Progression de la tuberculose en Afrique et en Europe orientale



Source : OMS

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.

Epidémiologie de la multirésistance en Europe

Geographic area Country	Source of data / coverage *	Year	Cases never treated			Cases previously treated		
			Cases with DST result	Multidrug resistant		Cases with DST result	Multidrug resistant	
				N	(%)		N	(%)
Group A) Culture and DST done routinely; DST results complete or nationwide sample of TB cases								
EU & West								
Austria	TB case notification	2004	515	16	(3.1)	10	0	(0.0)
Belgium †	TB case notification	2004	629	3	(0.5)	68	5	(7.4)
Cyprus	TB case notification	2004	15	0	(0.0)	0	0	-
Denmark †	TB case notification	2004	268	0	(0.0)	21	0	(0.0)
Estonia	TB case notification	2004	358	51	(14.2)	94	39	(41.5)
Finland †	TB case notification	2004	189	0	(0.0)	11	0	(0.0)
Germany	TB case notification	2004	3 111	41	(1.3)	264	38	(14.4)
Latvia	TB case notification	2004	896	112	(12.5)	209	84	(40.2)
Lithuania	TB case notification	2004	1 128	104	(9.2)	458	212	(46.3)
Luxembourg	TB case notification	2004	31	1	(3.2)	0	0	-
Netherlands	TB case notification	2004	636	1	(0.2)	17	0	(0.0)
Poland	Survey	2001	2 716	8	(0.3)	522	43	(8.2)
Slovakia	TB case notification	2004	292	1	(0.3)	46	0	(0.0)
Slovenia	TB case notification	2004	202	0	(0.0)	28	0	(0.0)
Sweden	TB case notification	2004	347	5	(1.4)	22	1	(4.5)
United Kingdom ‡	TB case notification	2004	2 634	16	(0.6)	219	4	(1.8)
Andorra	TB case notification	2004	5	0	(0.0)	0	0	-
Iceland	TB case notification	2004	7	0	(0.0)	1	0	(0.0)
Israel	TB case notification	2004	250	11	(4.4)	15	1	(6.7)
Norway	TB case notification	2004	223	4	(1.8)	11	0	(0.0)
Switzerland	TB case notification	2004	340	3	(0.9)	29	1	(3.4)
Centre								
Bosnia & Herzegovina (Fed.) †	TB case notification	2004	1 049	4	(0.4)	77	6	(7.8)
Croatia	TB case notification	2004	671	3	(0.4)	86	0	(0.0)
Romania	Survey	2003-2004	869	25	(2.9)	382	41	(10.7)
East								
Kazakhstan	Survey §	2001	359	51	(14.2)	319	180	(56.4)

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

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

Pai M, Joshi R, Dogra S et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon gamma assay . Am J Respir Crit Care Med 2006 ;174:349-55

Intérêt des tests interféron itératifs pour suivre le risque de contamination du personnel soignant ?

- 216 soignants ont été suivis 18 mois prospectivement dans un hôpital indien à Sevragam par IDR et QuantiFERON TB Gold test
 - 22% étaient + (IDR) et 18% QFTB + au départ
 - IDR conversion = 9,5%, QFTB conversion = 11,6%
 - Agrément entre les 2 techniques = 96%
 - QFT réversion chez 7% des soignants
- ⇒ *Risque annuel d'infection dans cette population soignante = 5% (soit 3,5% nosocomial et 1,5% communautaire)***

Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact : a prospective community -based study

Soysal A, Millington KA, Bakir M, Dosanjh D
Lancet 2005 ; 366: 1443-51

- Etude des facteurs de risque de tuberculose infection mesurée par la positivité du test Elispot chez des enfants (n =979) contacts de cas de tuberculose contagieuse (ED+) au domicile (Turquie).
- Les enfants vaccinés ont une OR de 0,6 vs non vaccinés d'avoir une infection tuberculeuse. => l'absence de BCG est un facteur de risque indépendant d'infection tuberculeuse.

=> le BCG protège de l'infection et pas seulement de la maladie tuberculeuse

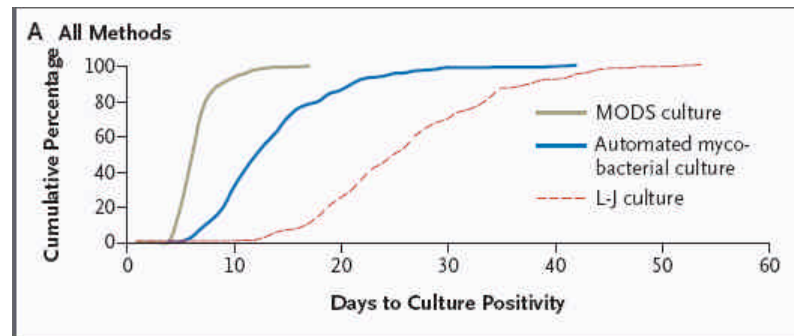
Microscopic- observation drug susceptibility assay for the diagnosis of TB

DA Moore, AW Carlton et al.
NEJM 12/10/2006 ;355:1539-1550

MODS Assay = détection directe précoce au microscope des formations des cordes caractéristiques de *M. tuberculosis* sur des milieux liquides contenant des antituberculeux (INH et RFP)

- Étude faite au Pérou en 2003-2004 = sur 3760 crachats, 10,7 % étaient + en culture
- La sensibilité de la culture de type MODS était supérieure à celle des cultures automatisés (CA) et du Lowenstein (97,8%, 89%, 84%)
- Délai médian de positivité = 7j pour MODS , 13 j pour CA et 26 jours pour lowenstein
- Délai médian pour avoir le résultat de la sensibilité (INH, RIF, ETH, SM) = 7j pour MODS , 22j pour CA, 68j pour Lowenstein

Intérêt de cette technique simple pour diagnostic rapide et mise en évidence de résistance



Conseil Supérieur d 'Hygiène Publique de France

Séance du 24 mars 2006

**Enquêtes autour d'un cas
de tuberculose
Recommandations pratiques**

Rapport final

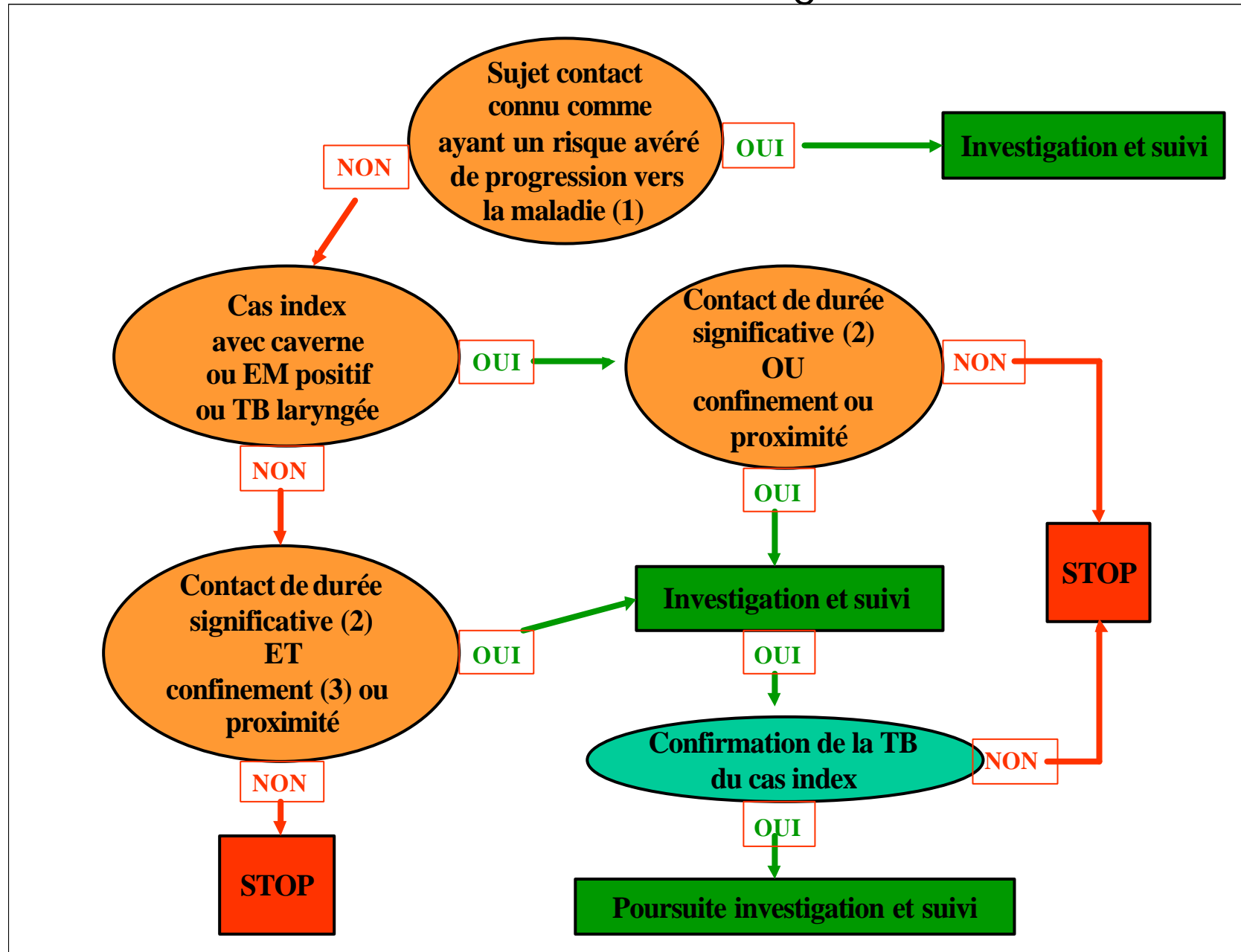
Groupe de travail du CSHPF « Enquêtes »

Président : Dr Henri-Pierre Mallet (DASES Paris)

Éléments concernant la transmission

- Localisation respiratoire : tuberculose contagieuse
- Risques d'infection liés au cas source
 - Examen microscopique positif des prélèvements respiratoires (EM+)
 - Manœuvres médicales à risque
 - Cavité pulmonaire à la radio
 - Mais **EM négatif peut être contaminant**
- Risques d'infection liés au type de contact
 - Promiscuité, confinement
 - Durée de contact : pas de seuil minimal

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



Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006

Aug 1;174(3):331-8.. Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, Muzanye G, Engle M, Mosher AW, Choudhri S, Daley CL, Munsiff SS, Zhao Z, Vernon A, Chaisson RE.

- Etude multicentrique randomisée sous DOT évaluant Moxifloxacine versus Ethambutol dans la quadrithérapie initiale.
- 336 patients inclus : 277(82%) analysables:
 - 186 (67%) hommes, 175(63%) en Afrique, 206 (74%) cavernes , et 60 (22%) HIV+.
- Pas de différence significative ($p = 0.97$) pour la négativité de la culture à M2
 - 71% des patients (99 of 139) du groupe Moxifloxacine
 - 71% des patients (98 of 138) du groupe Ethambutol
- Le groupe Moxifloxacine, avaient plus souvent une culture négative à S4.
- Le groupe Moxifloxacine plus EI nausée (22 vs. 9%, $p = 0.002$), mais une proportion équivalente ont terminé le traitement (88 vs. 89%).

CONCLUSION:

- ***L'addition de la Moxifloxacine à Isoniazide, Rifampicine, et Pyrazinamide ne modifie pas le résultat des cultures à 2 mois mais augmente l'activité à un temps plus précoce***

Nouveaux antituberculeux potentiels

MODELE ANIMAL

	CMI mg/l	Activité in vivo
PA 824 (nitroimidazopyrane)	0,1	Bonne*
OPC-67683	0.006	Très élevée**
R207910 (diarylquinoline)	0,01	Très élevée***

*Stover CK *et al.* Nature 2000

**Matsumoto ICAAC 2005

***Andries K *et al.* Science 2005

Antimicrob Agents Chemother. 2006 Sep 5
Combinations of R207910 with drugs used to treat MDR-TB have
the potential to shorten treatment duration.

Lounis N, Veziris N, Chauffour A, Truffot-Pernot C, Andries K, Jarlier V.

MODELE ANIMAL

- Etude chez la souris, infection par voie IV
- Identifier le régime optimal à associer avec R207910 chez les patients qui ne peuvent bénéficier de rifampicine (RIF) et isoniazide (INH) en raison d'une (MDR-TB), ou toxicité ou ARV.
- Les souris étaient infectées étaient traitées par
 - R207910 seul
 - ou associé avec des médicaments de 2^o ligne :
 - amikacine (AMK), pyrazinamide (PZA), moxifloxacine (MXF) et éthionamide (ETH) recommandée pour MDR.
- Tous les régimes comportant R207910 étaient significativement plus actifs à M1
- Quand il était donné 2 mois, R207910 seul était plus actif que le traitement standard OMS sur des souches sensibles
- Quand il était associé à des molécules de 2nd ligne, les associations étaient plus actives que : AMK-ETH-MXF-PZA.
- La négativité de la culture des poumons et de la rate était obtenue en 2 mois.