

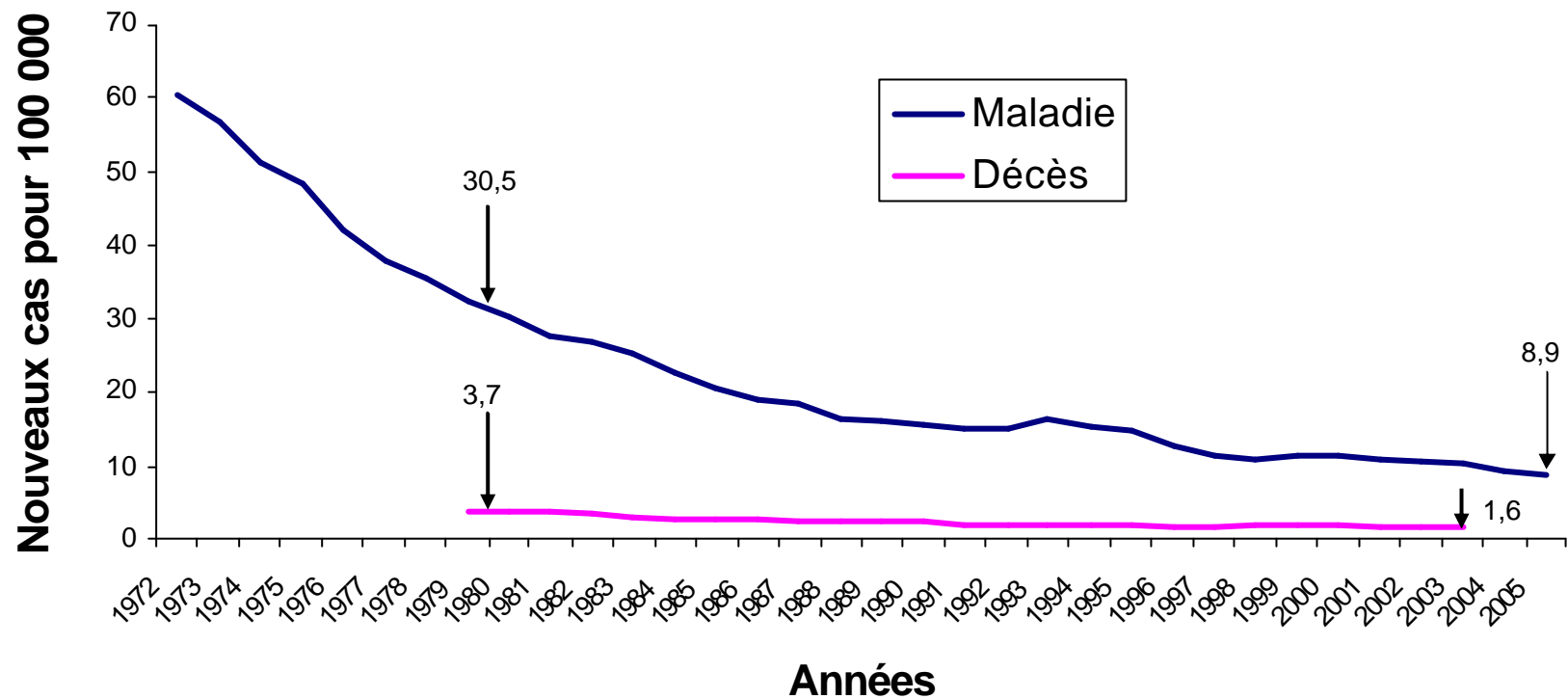
# Tuberculose Best of 2007

Elisabeth BOUVET

Daniel BONNET

Hôpital Bichat Claude Bernard

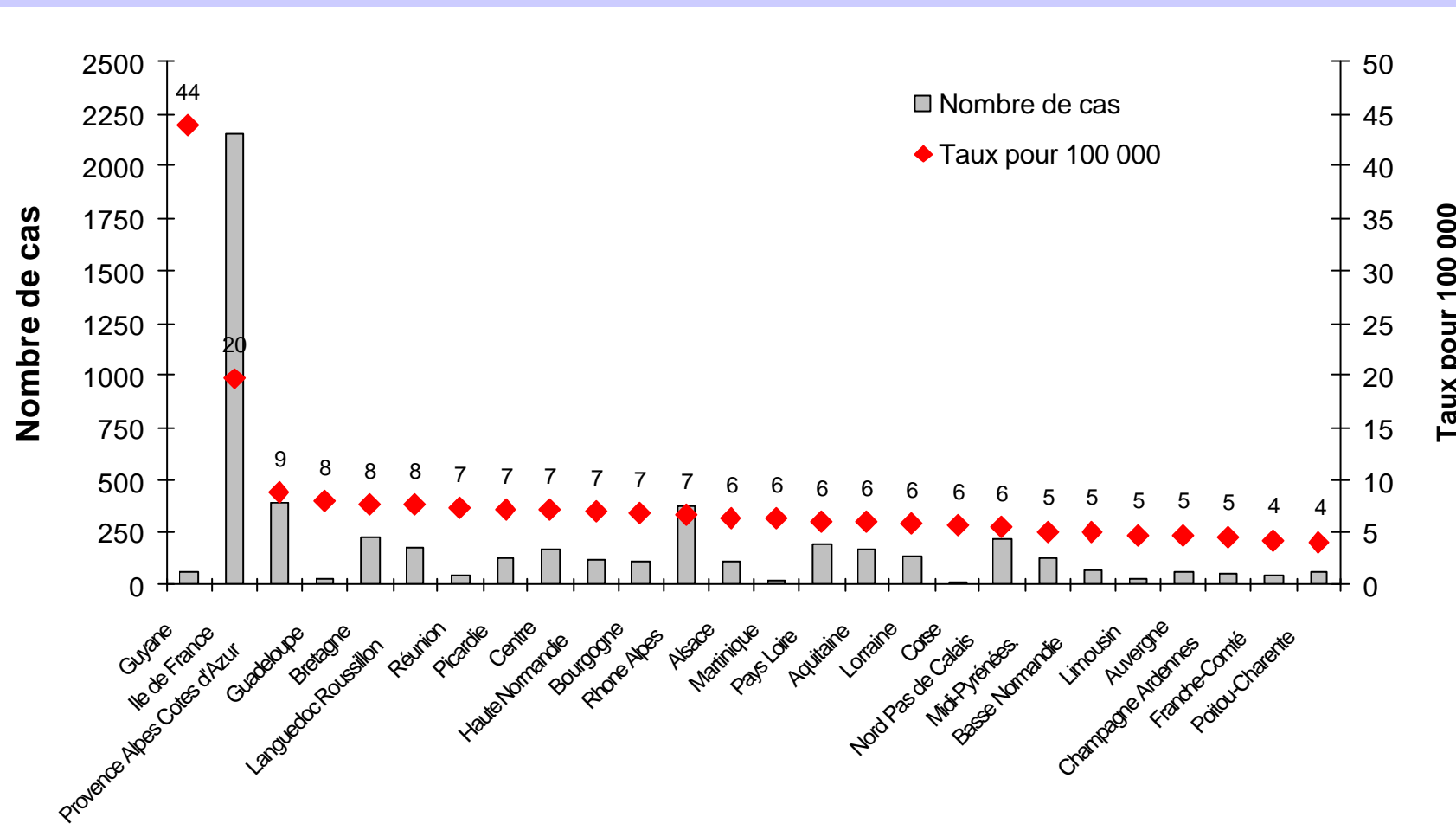
# Morbidité et mortalité\* liées à la tuberculose, France métropolitaine, 1972-2005



\* Tuberculose en cause principale de décès

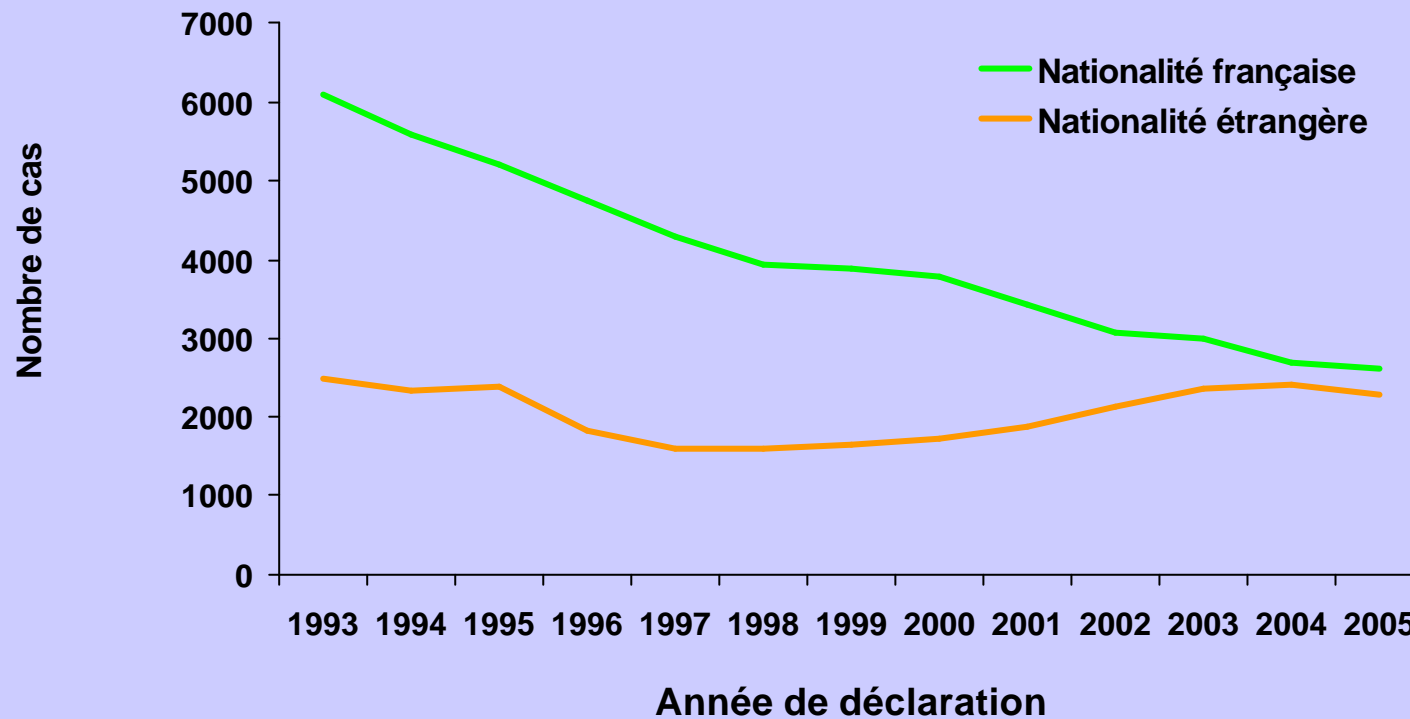
Sources: InVS (déclaration obligatoire), INSERM (CépiDc)

# Cas déclarés de tuberculose maladie par Région, 2005 (Nombre de cas et taux)



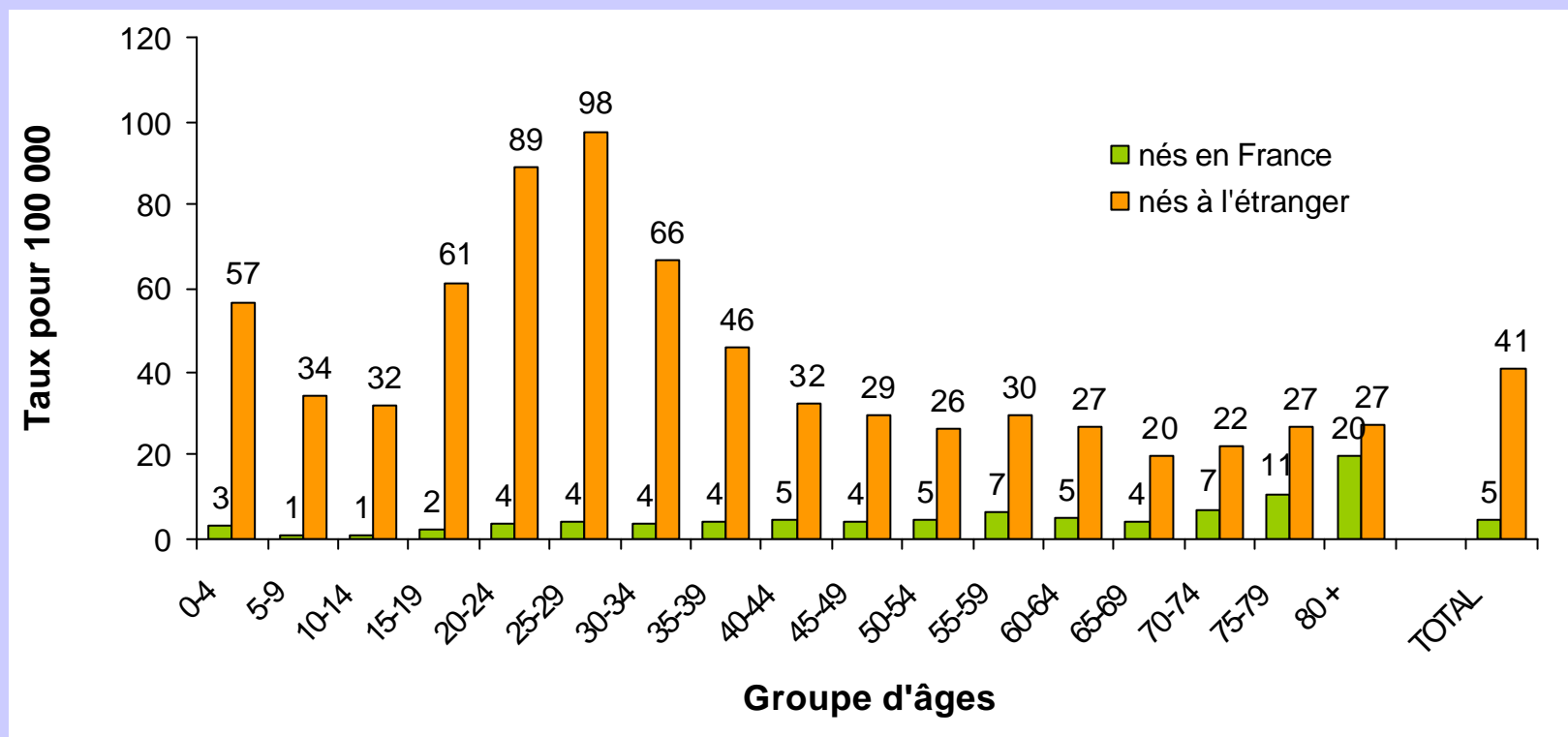
Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose

# Les cas déclarés de tuberculose maladie par nationalité, France métropolitaine, 1993-2005



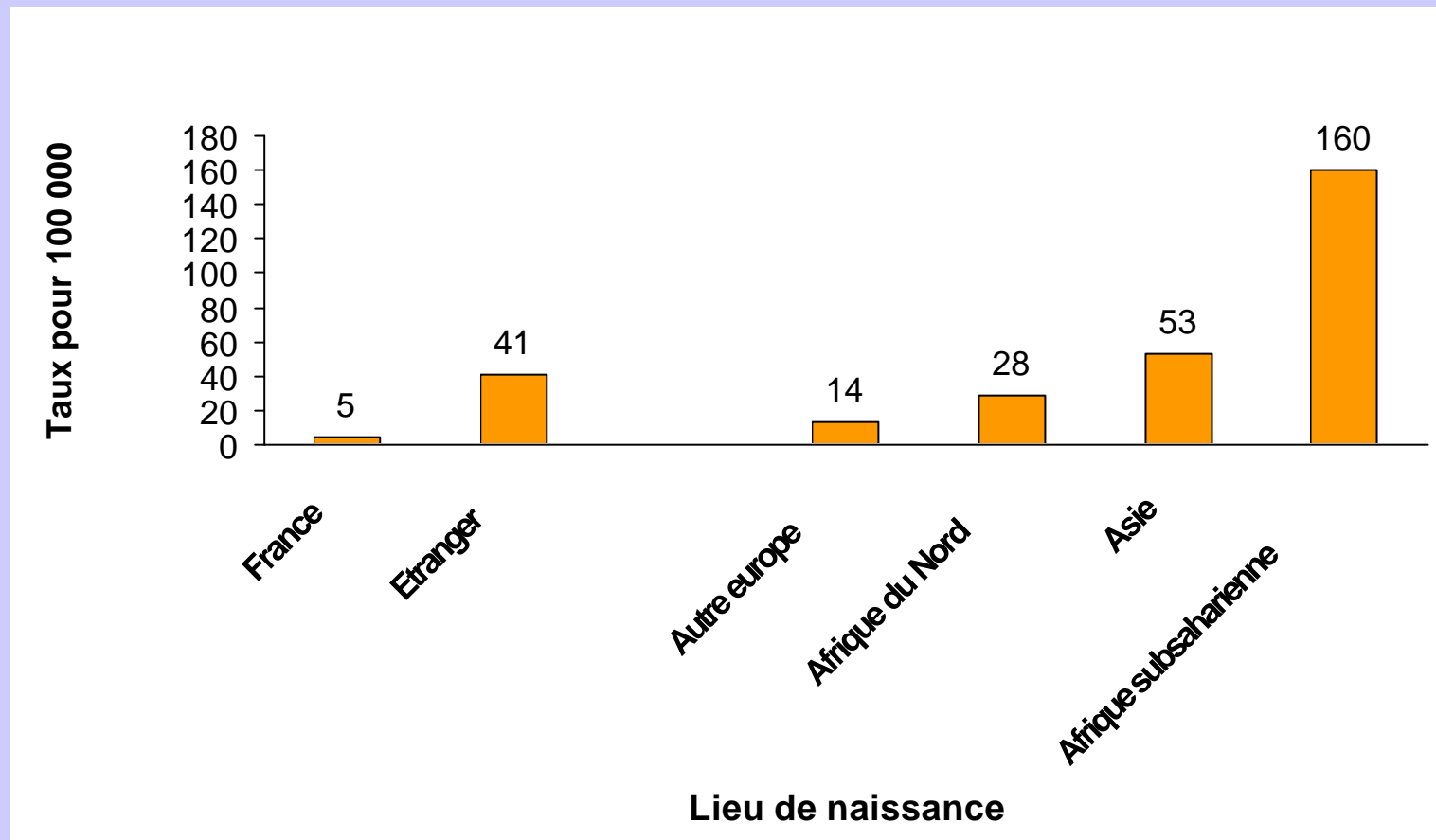
Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose

# Taux de déclaration de tuberculose maladie selon l'âge et le lieu de naissance France entière, 2005



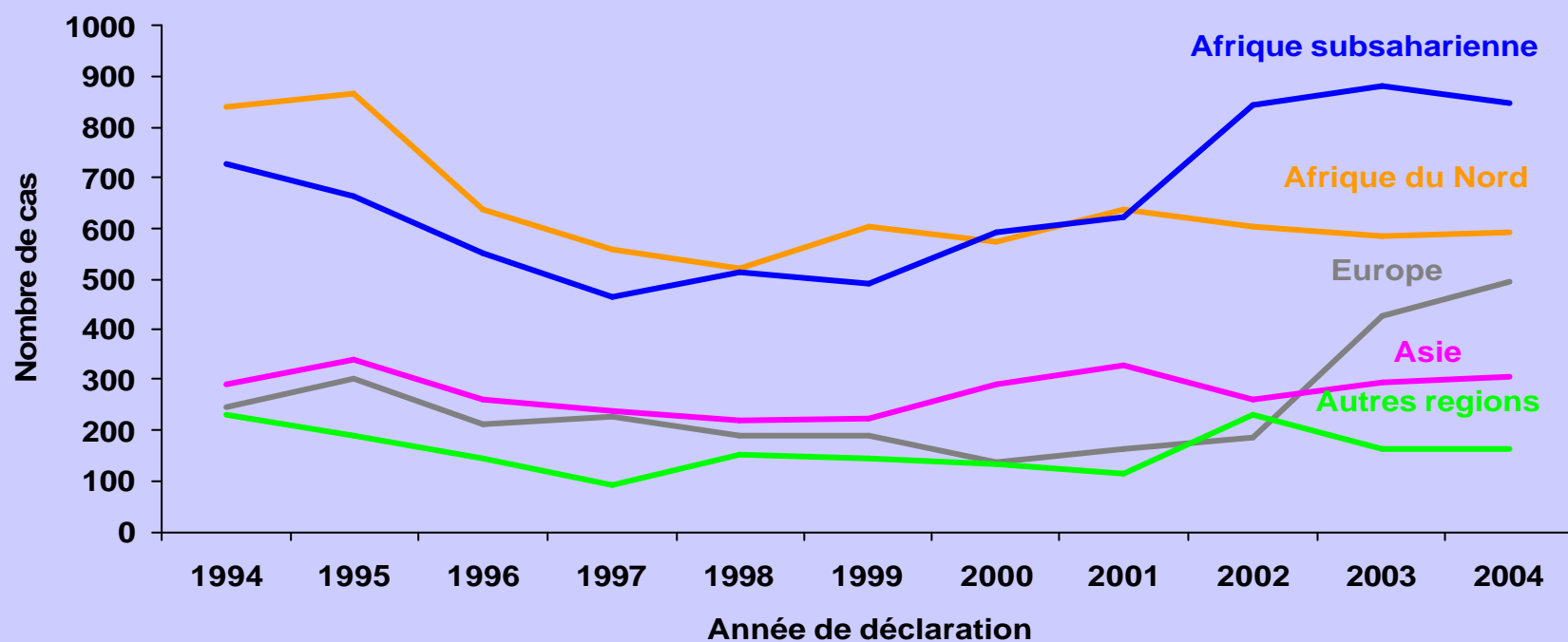
Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose

# Taux de déclaration de tuberculose maladie selon lieu de naissance, France métropolitaine, 2005



Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose

# Cas de tuberculose maladie par nationalité (personnes de nationalité étrangère) France métropolitaine, 1994-2005



Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose

## Décrets, arrêtés, circulaires

MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS

### Décret no 2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG

Décrète :

**Art. 1<sup>er</sup>.** - L'obligation mentionnée à l'article L. 3112-1 du code de la santé publique est suspendue pour :

A. – Les enfants de moins de six ans accueillis :

1o Dans les établissements, services et centres mentionnés à l'article L. 2324-1 ;

2o Dans les écoles maternelles ;

3o Chez les assistantes maternelles ;

4o Dans les pouponnières et maisons d'enfants à caractère sanitaire relevant de l'article L. 2321-1 ;

5o Dans les établissements mentionnés aux 1o, 2o et 3o de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles.

B. – Les enfants de plus de six ans, les adolescents et les jeunes adultes qui fréquentent :

1o Les établissements d'enseignement du premier et du second degré ;

2o Les établissements mentionnés aux 1o, 2o, 3o et 4o de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles.

Décrète :

**Art. 1<sup>er</sup>.** - L'obligation mentionnée à l'article L. 3112-1 du code de la santé publique est suspendue pour :

A. – Les enfants de moins de six ans accueillis :

1o Dans les établissements, services et centres mentionnés à l'article L. 2324-1 ;

2o Dans les écoles maternelles ;

3o Chez les assistantes maternelles ;

4o Dans les pouponnières et maisons d'enfants à caractère sanitaire relevant de l'article L. 2321-1 ;

5o Dans les établissements mentionnés aux 1o, 2o et 3o de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles.

B. – Les enfants de plus de six ans, les adolescents et les jeunes adultes qui fréquentent :

1o Les établissements d'enseignement du premier et du second degré ;

2o Les établissements mentionnés aux 1o, 2o, 3o et 4o de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles.



# Résistance aux antituberculeux en France

Azay CNR 2005 (BEH 11/20 mars 2007)

caractéristique	Nouveau cas	Déjà traité	inconnu
Total malades	1291	112	98
Sensible HRE	1216 (94,2%)	95 (84,8%)	91 (92,9%)
INH R	71 (5,5%)	16 (14,3%)	7
Rifam R	15 (1,2%)	9 (8%)	2
Ethambutol R	9 (0,7%)	3 (2,7%)	1
Strepto R	60 (4,6%)	16 (14,3%)	4
MDR ( H+R)	14 (1,1%)	8 (7,1%)	2

# Mise en défaut du système de contrôle sanitaire international

- *Janice Hopkins Tanne :Tuberculosis case exposes flaws in international public health systems BMJ 2007;334:1187*
- *Un homme atteint de tuberculose XDR a effectué plusieurs vols transatlantiques et européens ;*
- *Les différents systèmes d'alerte américains ( locaux, fédéraux et internationaux ) n'ont pu éviter les voyages .*
- *Plusieurs centaines de passagers ont pu être exposés au bacille multiR , conduisant à un rappel très large des personnes exposées .*
- *Pas de résultat des enquêtes en cours actuellement .*
- *La tuberculose était probablement peu contagieuse ( BAAR – à l'examen direct )*
- *Origine de la transmission non évidente chez cet avocat de 31 ans dont le beau père est microbiologiste au CDC et travaille sur MDR TB!!!*

## Meta-analysis :

New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection :  
areas of uncertainty and recommendations for research

Menzies *et al.* Ann Intern Med 2007

- 58 études retenues
- Spécificité estimée chez les personnes à haut risque de LTBI
  - QFTB 97,7%
  - T-SPOT.TB 92,2%
- Discordance plus importante entre test Interféron (IGRA) et TST si BCG +
- IGRA + et TST - = 6 à 7%
- Bonne concordance entre QFTG et Elispot
- Reproductibilité = Variation 8,7% - 9%
- Négativisation du QFT-G : 24 % dans une étude indienne
  - TST négatif et Proche du Cut-Off
- Traitement antituberculeux
  - Diminution Elispot (Augmentation le premier mois)
- Traitement LTBI
  - Pas de changement ou négativisation dans 16 %
  - 28 % de négativisation sans traitement (Elispot)

**Table 7. Effect of Treatment on Interferon- $\gamma$  Release Assay (IGRA) Response in All Cohort Studies Using RD1 Antigens and Overnight Assays Only\***

Study, Year (Reference)	Country	Test Type (Incubation Time)	Participants	Days When Tested	Change or Difference†	Details
Pathan et al., 2001 (40)	United Kingdom	Elispot (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	Elispot	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	Elispot (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	Elispot (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	Elispot	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	Elispot (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 $\rightarrow$ 5 U $\rightarrow$ 7.9 U; percentage positive (>0.35): 100% $\rightarrow$ 90% $\rightarrow$ 90%

\* In this study, differences between group means were less marked and less significant after 18 hours than after 6 days incubation, but trends were similar. INH = isoniazid; RIF = rifampin; QFT-IT = QuantiFERON-Gold In-Tube; TB = tuberculosis; TST = tuberculin skin test.

† Change or difference comparing results on or after treatment relative to before treatment.

# Rates of latent tuberculosis in health care staff in Russia

Drobniewski *et al.* PLOS medicine 2007

QuantiFERON® TB Gold In-Tube

- 630 personnels BCG + (130 étudiants, 238 étudiants médecins; 122 Hospitaliers, 140 Hospitaliers Tuberculose)
- LTBI 40% du personnel médical
  - Docteurs, infirmières 39%
  - Étudiants 8,7%
  - Service tuberculose 46,9%
  - Service hospitalier 29,3%
- Gradient proportionnel à l'exposition
  - Docteur TB 55% Laboratoire 61,1%
  - équipe médicale 25,5%
  - étudiants en médecine 10,1%

## Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006

Gopi *et al.* Chest 2007

- Utilité du dosage de l'interféron Gamma dans le liquide pleural
- Spécificité 95% - 100%
- Sensibilité 78% - 100%
- Faux positifs
  - Hématologie / Emphyème
- Taux similaire chez les patients VIH
- Meilleur résultat que ADA

# Impact du HAART sur l'incidence de la tuberculose ( Brésil)

Miranda A, Morgan M, Jamal L, Laserson K, Barreira, et al ( 2007)impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis. The bresilian experience. 1995-2001  
PLoS ONE (9):e826.doi:10.1371

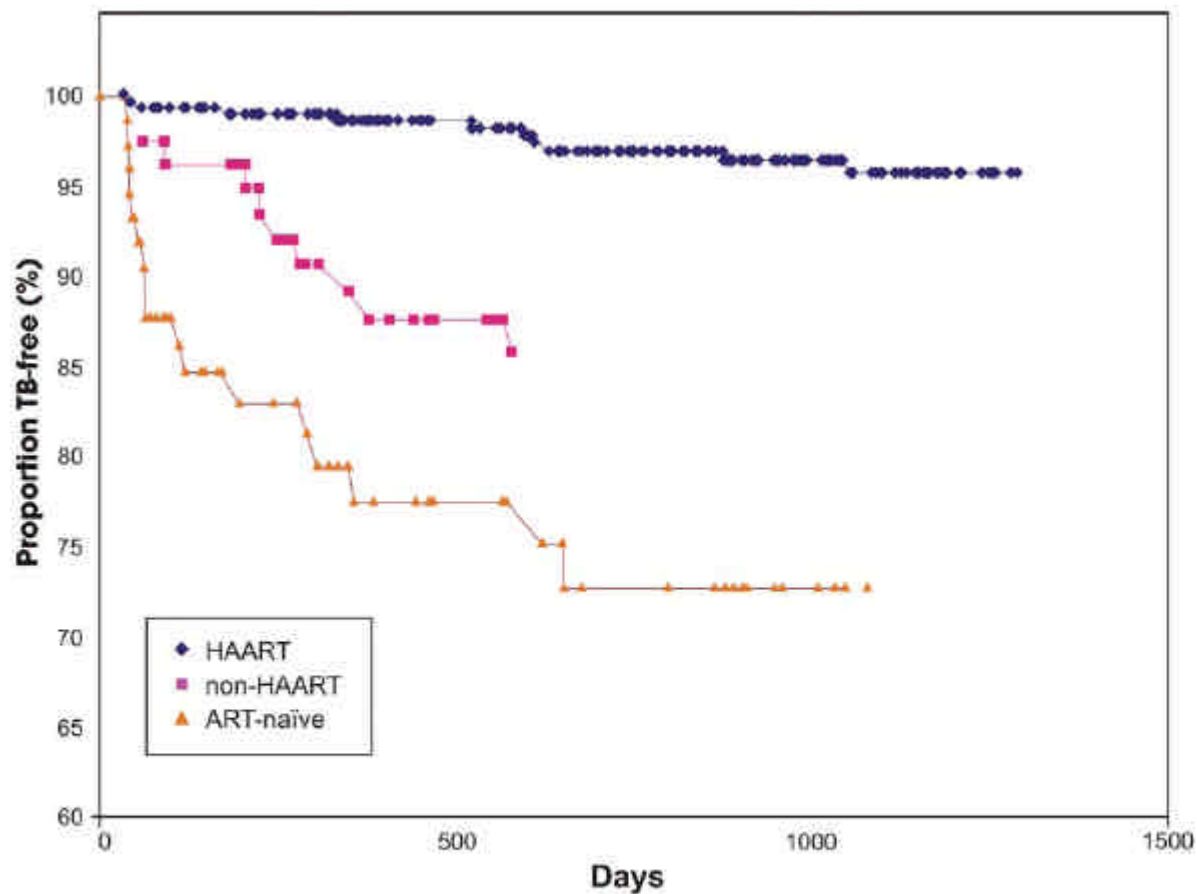


Figure 2. Kaplan-Meier survival curve\* of the proportion of patients attending public HIV treatment facilities in Brazil (n=463) between January 1, 1995 and December 31, 2001 who remained TB free at primary study endpoint (i.e., TB, death, or last clinic visit) over the time course (in days) of the study period, by intervention (HAART, ART non-HAART), and non-intervention (ART naïve).  
doi:10.1371/journal.pone.0000826.g002

# New tuberculosis therapeutics : a growing pipeline

MK Spigelman JID 2007:196

## 7 Nouveaux antituberculeux potentiels

Produit	Étape de D	Sponsor
gatifloxacine	Phase 3	CE, OMS, IRD
moxifloxacine	Phase 2/3	Bayer, CDC, JH,
TMC 207	Phase 2	Tibotec
PA 824	EBA	TB Alliance
<b>OPC-67683</b>	EBA	Otsuka
LL 3858	Phase 1	Lupin
SQ 109	Phase 1	Sequella



# Nouveaux antituberculeux

- Gatifloxacin et Moxifloxacin => diminuer la durée de traitement de la tuberculose active de 6 à 4 mois ( essais en cours)
- Diarylquinoline ( TMC 207) =étude de phase 2 sur MDR –TB
- Nitroimidazoles ( OPC 67683 et PA 824): **CMI = 0,006** mcg/ml=remarquable activité in vivo . Pas d'interaction avec le cytochrome P450
- Pyrrole (LL 3858)=très actif dans le modèle murin , CMI entre 0,7 et 1,5 mcg/ml
- Diamine ( SQ 109) le plus récent ( au départ super ethambutol), CMI basses = 0,1-0,6, biodisponibilité ? Phase 1 chez l'homme au début .

# Le tissu adipeux pourrait être un réservoir du bacille tuberculeux

## inaccessible au traitement et aux défenses immunes

- L'ADN de *M. tuberculosis* est retrouvé dans le tissu adipeux péri ganglionnaire, rénal, cardiaque, cutané...de 12/40 sujets décédés de cause autre que TB .
- Retrouvé dans 1/3 échantillon de tissu adipeux de sujet avec TB ganglionnaire active
- In vitro , *M.tuberculosis* peut pénétrer dans le tissu adipeux et s'accumuler dans des inclusion intra cytoplasmique où il peut survivre sans se répliquer
- Olivier Neyrolles, R. Hernandez- Pando,F. Pietri-Rouxel, P. Fornes ...  
B . Gicquel , Institut Pasteur
- Plos one , december 2006,e 43-