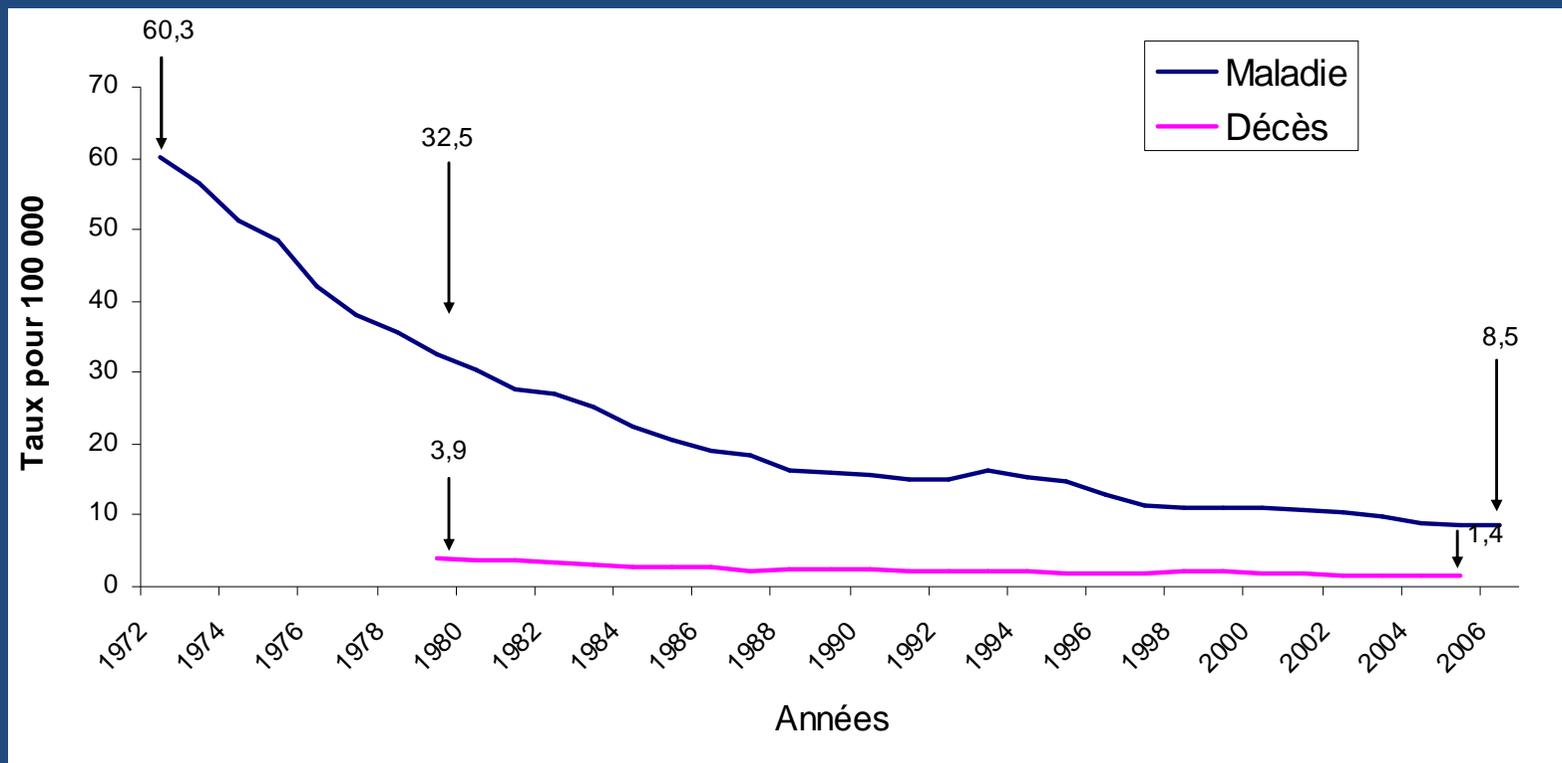


# Tuberculose et recherche en maladies infectieuses

C . PERRONNE

E. BOUVET

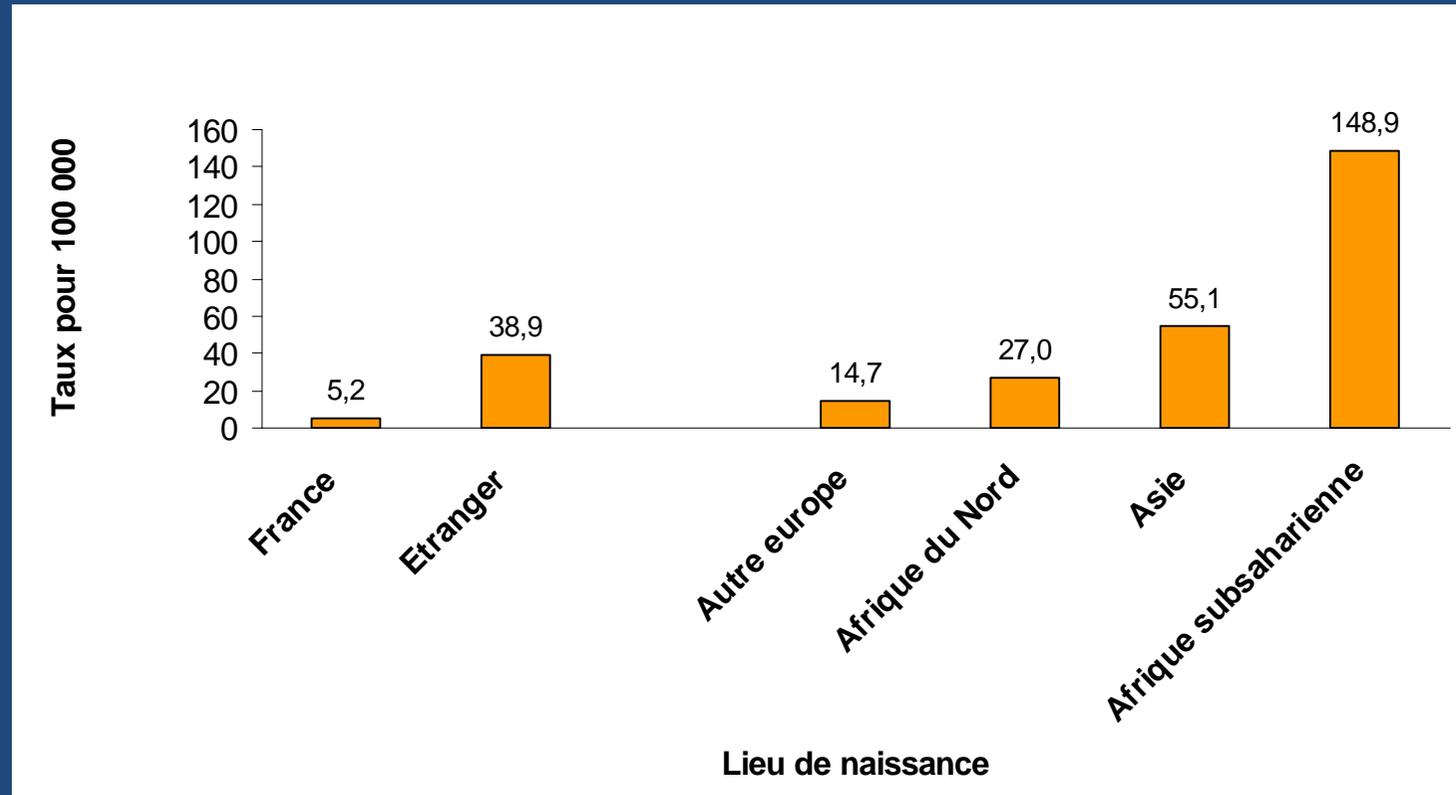
## Morbidité et mortalité\* liées à la tuberculose, France métropolitaine, 1972-2006



\* Tuberculose en cause principale de décès

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

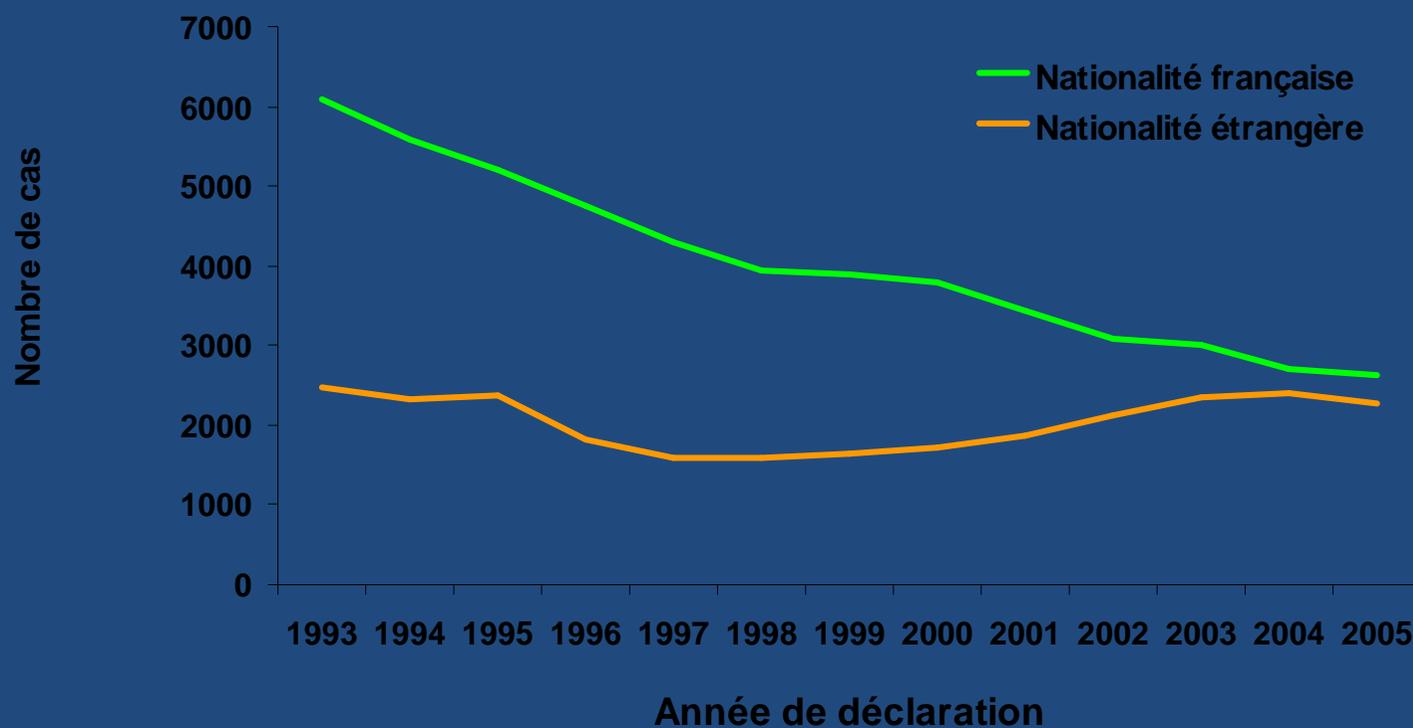
# Taux de déclaration de tuberculose maladie selon lieu de naissance, France métropolitaine, 2006



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*

# Un programme national 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

# Les questions d'actualité en France

- Épidémiologie = facteurs de risque d'exposition et facteurs de risque de développement de la maladie
- Nouveaux schémas thérapeutiques = durée plus courte , nouveaux antibiotiques
- Nouveaux outils diagnostiques de l'infection
- Nouveaux outils diagnostiques de la maladie
- Dans l'infection VIH: quels schémas thérapeutiques ?
- Evaluation des Pratiques : délai diagnostique et thérapeutique = peut-on raccourcir le délai diagnostique ?
- Prévention = vaccination , masques , traitement de l'infection

# Principaux sujets de recherche clinique dans le champ des maladies infectieuses

- Infection latente = outils diagnostiques, stratégies thérapeutique ,
- Co infection VIH/Tuberculose = prévention diagnostic et traitement
- Tuberculose maladie = nouvelles stratégies , durée raccourcie , nouvelles molécules, multirésistance , transmission

# Études en cours ...

- ANRS EP40 = évaluation des tests interféron dans le diagnostic de l'infection chez les patients infectés par le VIH.( étude ANRS )
- BK VIR = ( ANRS)
- AFFSET (mesure de l'exposition des soignants au bacille de la tuberculose)
- OFLOTUB
- Temprano
- STIC
- Masques de protection respiratoire ( GERES)

## BKVIR ANRS 129: essai pilote, non comparatif

Etudier la proportion de succès à la semaine 48 d'une trithérapie antirétrovirale par ténofovir disoproxil fumarate-emtricitabine-efavirenz en monoprise journalière chez des patients infectés par le VIH-1, naïfs d'antirétroviraux, ayant une indication de traitement antirétroviral et présentant une tuberculose évolutive.

***Succès thérapeutique*** : CV < 50 copies/ml ET guérison certaine ou probable de la tuberculose.

# Critères d'inclusion

- âge  $\geq 18$  ans
- infection VIH-1
- naïf de traitement ARV
- indication à débiter un traitement ARV (rapport Delfraissy 2004)
- tuberculose
  - pulmonaire (+/- localisation extra-pulmonaire) avec examen microscopique positif OU culture(s) positive(s)
  - extra-pulmonaire (sans localisation pulmonaire) avec examen microscopique positif OU granulome tuberculoïde (avec ou sans nécrose caséuse à l'histologie) OU culture(s) positive(s)
- traitement par tri ou quadrithérapie antiTB
- délai de 12 semaines maximum entre début du traitement antiTB et S00
- affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

## ESSAI OFLOTUB

A randomized open-label controlled trial of a 4 month gatifloxacin-containing regimen vs standard 6 month regimen for the treatment of adult patients with pulmonary tuberculosis

- **Partenaires** : IRD, AP-HP (Garches), Institut de Médecine Tropicale d'Anvers, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Commission Européenne, OMS
- **Pays participants** : Afrique du Sud, Bénin, Guinée Conakry, Kenya, Sénégal
- **Comparaison**
  - 1) Gatifloxacine (400 mg/j) + RMP + INH + PZA : 8 semaines  
puis Gatifloxacine + RMP + INH : 8 semaines
  - Versus 2) EMB + RMP + INH + PZA : 8 semaines  
puis RMP + INH : 16 semaines
- **1 035 patients par bras**
- **Evaluation** : rechutes à 24 mois après la fin du traitement
- **Début** : 2005 – **Fin des inclusions** : 2008

## ESSAI TEMPRANO – ANRS 12136 – INSERM U593 Bordeaux

Bénéfices et risques d'un traitement antirétroviral précoce et d'une prophylaxie par 6 mois d'INH chez des adultes infectés par le VIH ayant entre 250 et 500 CD4/mm<sup>3</sup> à Abidjan, Côte d'Ivoire

- **Bras 1** : début des ARV : critères nationaux et OMS (CD4 < 200, pathologie stade 4, pathologie stade 3 et CD4 entre 200 et 350)
  - **Bras 2** :
    - Chimio prophylaxie anti-TB par INH (300 mg/j x 6 mois)
    - Début des ARV : critères nationaux et OMS
  - **Bras 3** : Début des ARV : immédiat
  - **Bras 4** :
    - Chimio prophylaxie anti-TB par INH
    - Début des ARV : immédiat
- 
- **ARV** :
    - Ténofovir – emtricitabine – efavirenz
    - ou Ténofovir – emtricitabine – lopinavir/rito (femmes sans contraception ou ATCD de prévention par Névirapine)
  - **Nombre de patients** : 500 x 4
  - **Critères de jugement principaux** : décès ou tuberculose active

Appel d'offre à projet de recherche AFSSET 2007  
**EXPOSITION DES SOIGNANTS A  
*MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* :**  
**PROJET TUBEXPO**

- Mesure de l'exposition (intensité et durée) des soignants au bacille tuberculeux par des capteurs
- Observation des pratiques et des contacts
- Investigateur principal = JC Lucet
- Equipes associées = E. Bouvet, D. Abiteboul, V. Jarlier , E. Fleury, F. Mentre
- Sites = SMIT Bichat, Pneumologie Pitié salpétrière

# EVALUATION DU QUANTIFERON TB GOLD IN-TUBE® ET DU T-SPOT.TB® DANS LE DIAGNOSTIC DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE CHEZ LES PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

- **ESSAI ANRS EP40**

- Investigateur Coordonnateur :

- Dr Daniel Bonnet Service des Maladies Infectieuses

- Hôpital Bichat Claude Bernard

- **Co-investigateur :**

- Pr Elisabeth Bouvet

Pr Jean-Michel Molina

- .

- 

- 

- Centre de méthodologie et de gestion

- *Dr Xavier Duval*

- *Centre d'Investigation Clinique CIC 007 / INSERM U 738*

- *Hôpital Bichat Claude Bernard*

- 

- Pr Chollet Martin, Immunologie, Bichat Claude Bernard

- Service d'immunologie biologique

- Hôpital Bichat Claude Bernard

- Dr Claire Rabian, hôpital Saint Louis

- 

Pr Olivier Bouchaud Hôpital Avicenne Bobigny

# 240 patients répartis en 6 groupes

Groupes	Tuberculose maladie	Infection par le vih	Taux de CD4	Exposition à la tuberculose	Nombre de patients
I A	NON	OUI	< 350	faible	40
I B	NON	OUI	> 350	faible	40
II A	NON	OUI	< 350	élevée	40
II B	NON	OUI	> 350	Élevée	40
III	OUI	OUI	**	Très élevée	40
IV	OUI	NON	**	Très élevée	40

# ETUDE ANRS EP 40 QUANTISPOT

- Objectif principal
- 
- Etudier la concordance entre les résultats de l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine et (1) le QuantiFERON TB Gold In-Tube<sup>®</sup>, (2) le T-SPOT.TB<sup>®</sup> (tests mesurant de la production d'Interféron  $\gamma$ ) chez des patients infectés par le VIH à des niveaux d'immunodépression et d'exposition différents au bacille de la tuberculose.
- 
- Objectifs secondaires
- 
- Etudier la concordance entre QuantiFERON TB Gold In-Tube<sup>®</sup> et T-SPOT.TB<sup>®</sup> chez des patients infectés par le VIH à des niveaux d'immunodépression et d'exposition différent à la tuberculose.
- 
- Etudier les facteurs de discordance entre les tests QuantiFERON TB Gold In-Tube<sup>®</sup> et T-SPOT.TB<sup>®</sup>.
- 
- Etudier, pour chacun des trois tests (IDR, QuantiFERON TB Gold In-Tube<sup>®</sup> et T-SPOT.TB<sup>®</sup>), le lien entre la proportion de résultats positifs dans chaque groupe et le niveau d'exposition à la tuberculose.
- 
- Etudier l'influence de différentes valeurs de seuil dans chacun des tests QuantiFERON TB Gold In-Tube<sup>®</sup> et T-SPOT.TB<sup>®</sup> sur leurs concordances et sur leurs liens avec les différents niveaux d'exposition à la tuberculose et d'immunodépression.

# Etudes prévues

- Délai diagnostique dans la tuberculose pulmonaire en France = Facteurs qui influencent le délai= P Tattevin , E Bouvet
- efficacité des masques de protection respiratoire ( fit testing quantitatif)= GERES,
- Evaluation des tests interferon chez les immigrants récents et risque de tuberculose maladie dans les 2 ans après l'arrivée

# Frontières

- Microbiologie = nouvelles molécules , résistance , outils diagnostiques de l'infection
- Pneumologie = stratégie , clinique , poumons,
- Pédiatrie = BCG, transmission
- Santé publique = stratégie , prévention
- Hygiène= transmission, risque nosocomial
- Médecine du travail = risque professionnel
- Pharmacologie
- Infectiologie = Co infection VIH tuberculose