

Tuberculose pulmonaire: points sur les tests de dépistage et les traitements en 2014

Matthieu Revest,
Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU Rennes

5^{ème} rencontres régionales en virologie, Ile de
France-Ouest

La Baule, le 8 novembre 2014

Conflits d'intérêt

Allocations de recherche	Honoraires investigateurs	Honoraires orateur	Invitations congrès
Novartis, Heineken	Néant	Pfizer	MSD, Pfizer

On va parler de...

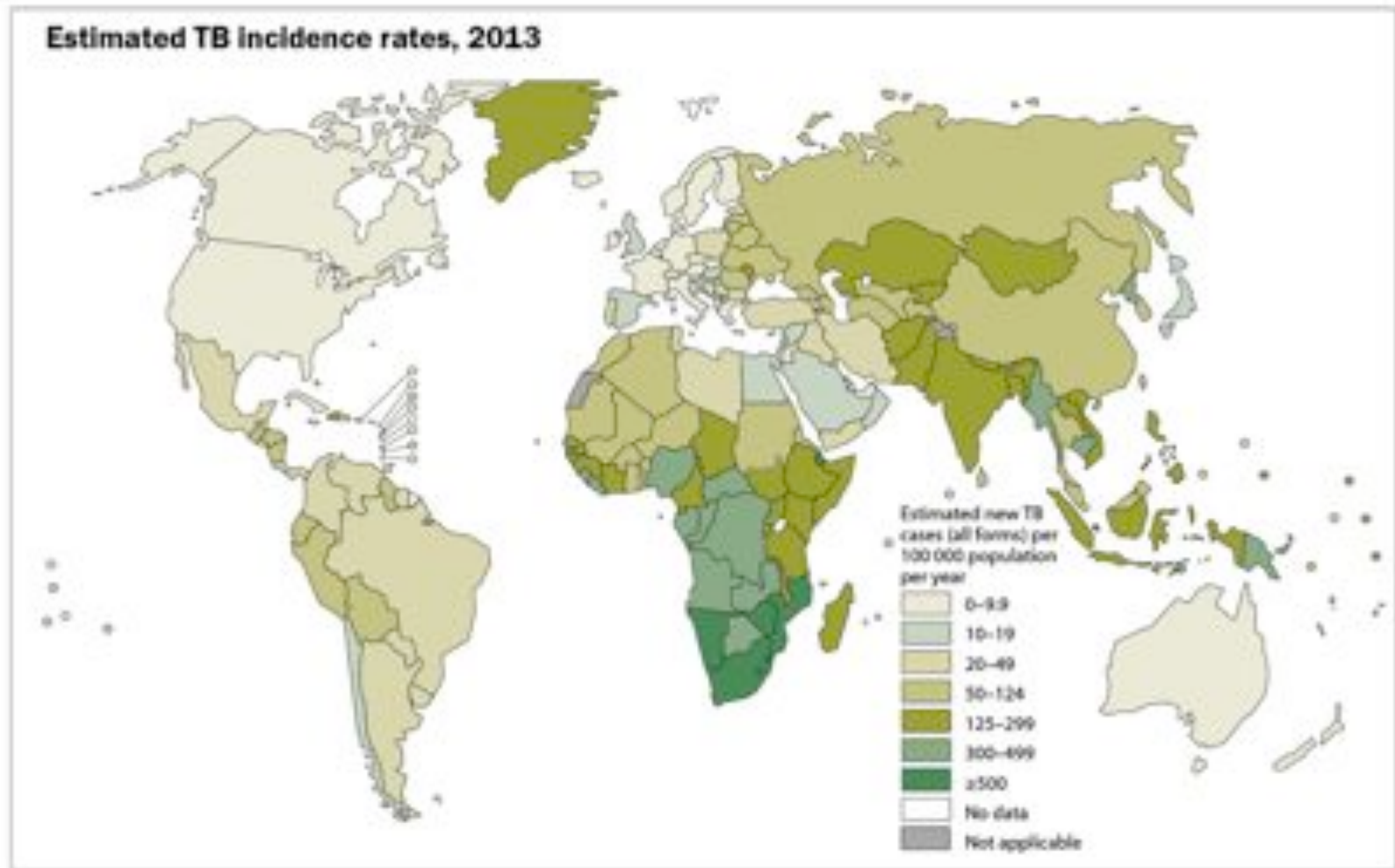
1. Méthodes de diagnostic/dépistage:

- Tests immunologiques
- Un tout petit mot de:
 - Enquête autour d'un cas
 - Tests urinaires lipo-arabinomannane

2. Thérapeutique:

- Quel traitement pour une ITL ?
- Peut-on raccourcir le traitement d'une tuberculose maladie ?
- Un tout petit mot des M ou XDR TB

La tuberculose dans le Monde: OMS 2013



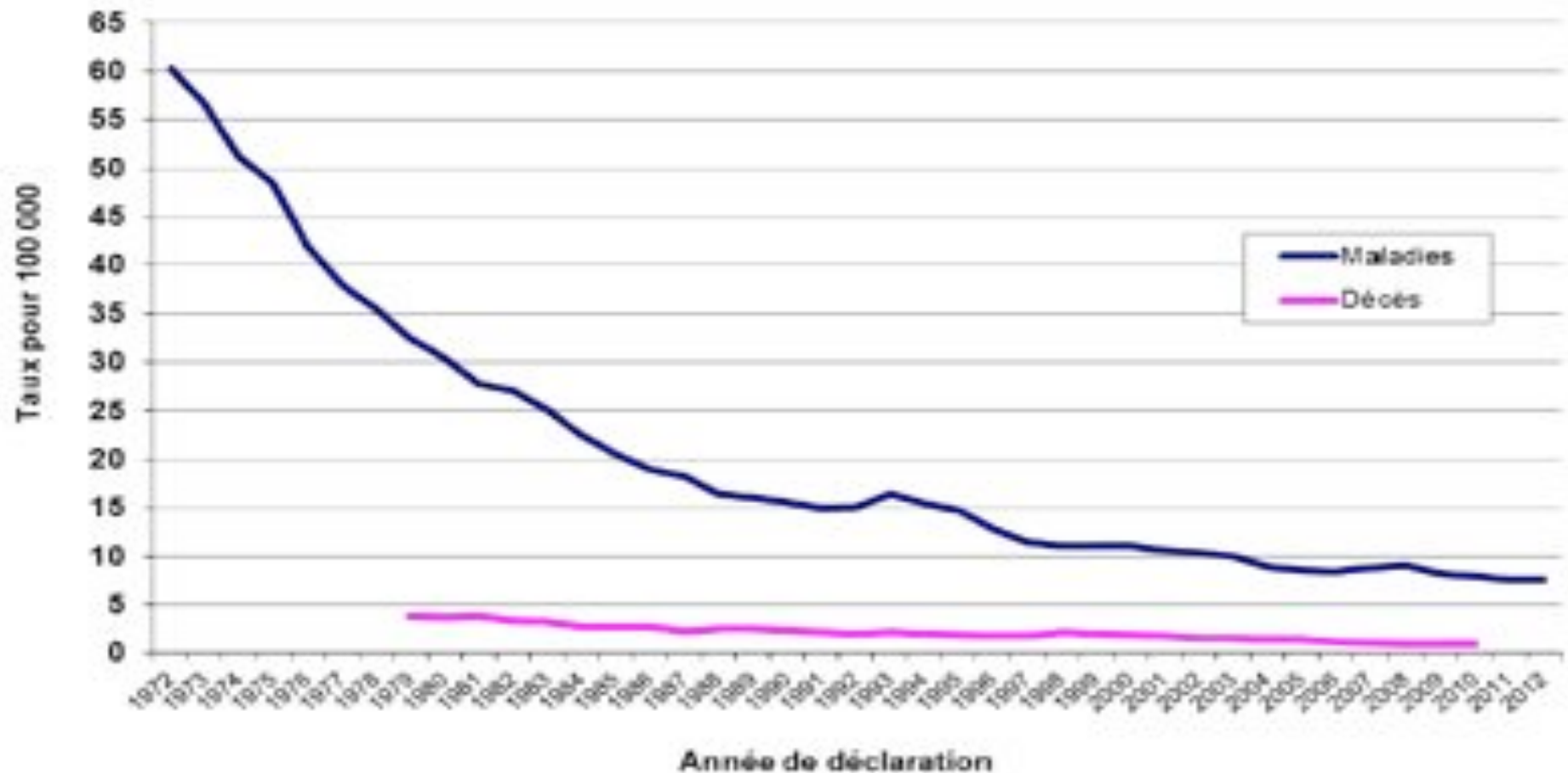
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: Global Tuberculosis Report 2014, WHO, 2014.

© WHO 2014. All rights reserved.



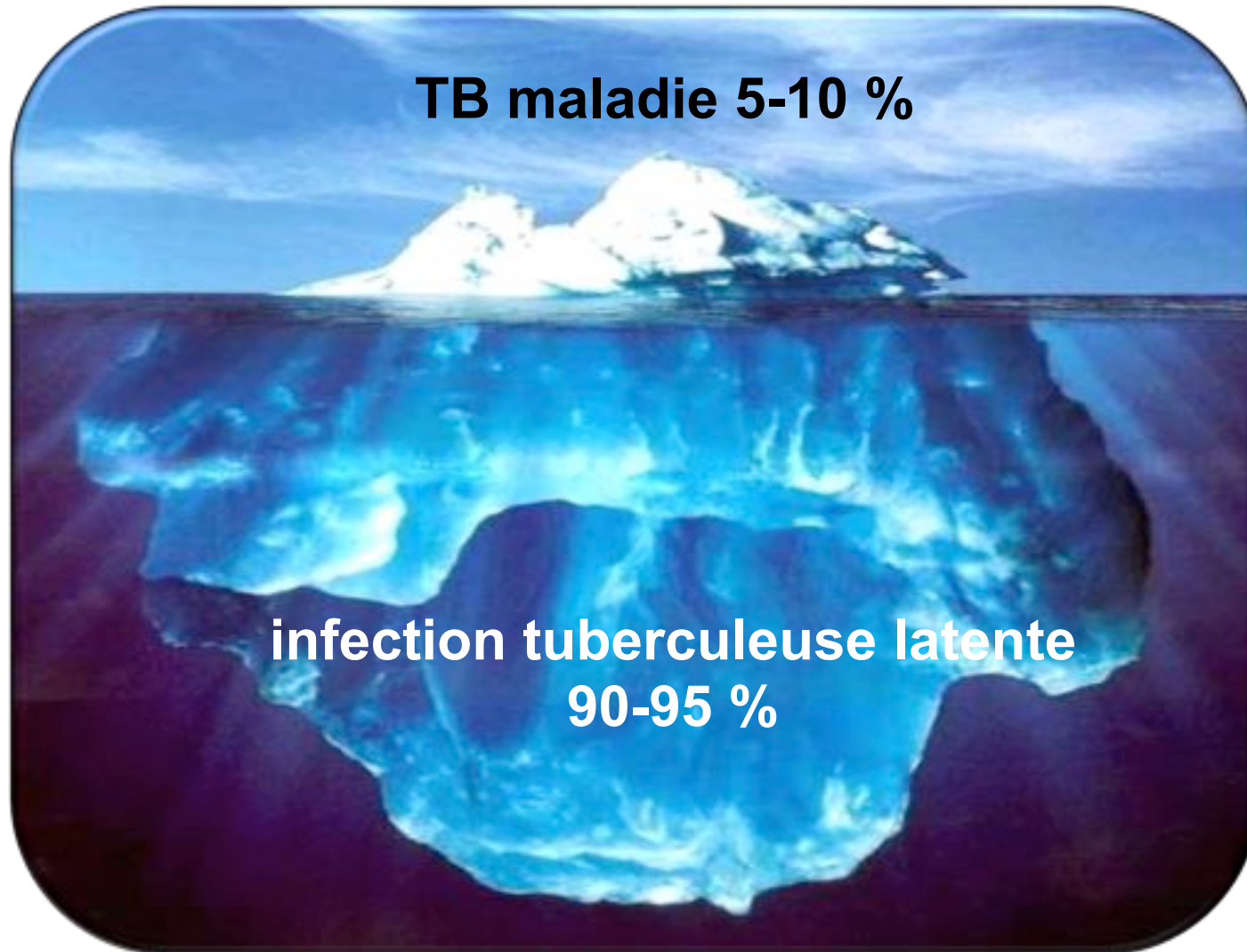
La tuberculose en France, 1972-2012



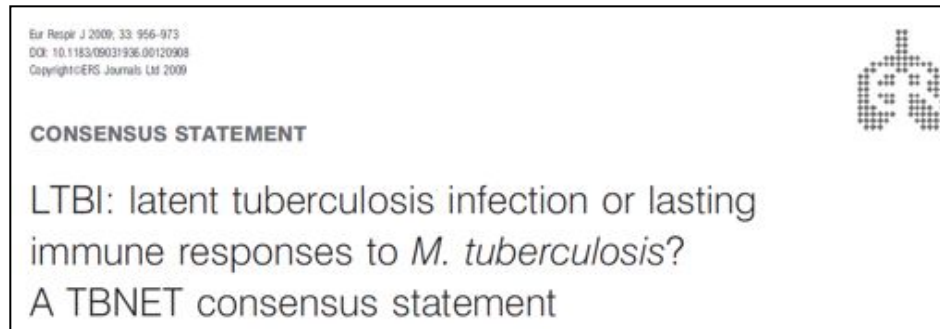
La tuberculose en France en 2012: disparités régionales



INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE (ITL) **= LE RÉSERVOIR DE TUBERCULOSE**



Infection tuberculeuse latente

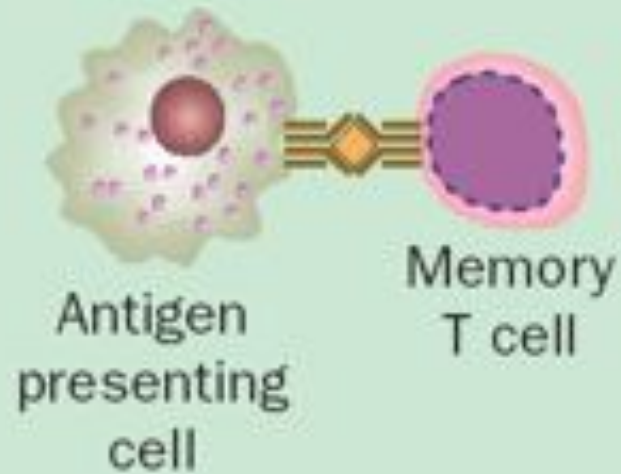


Eur Respir J, 2009

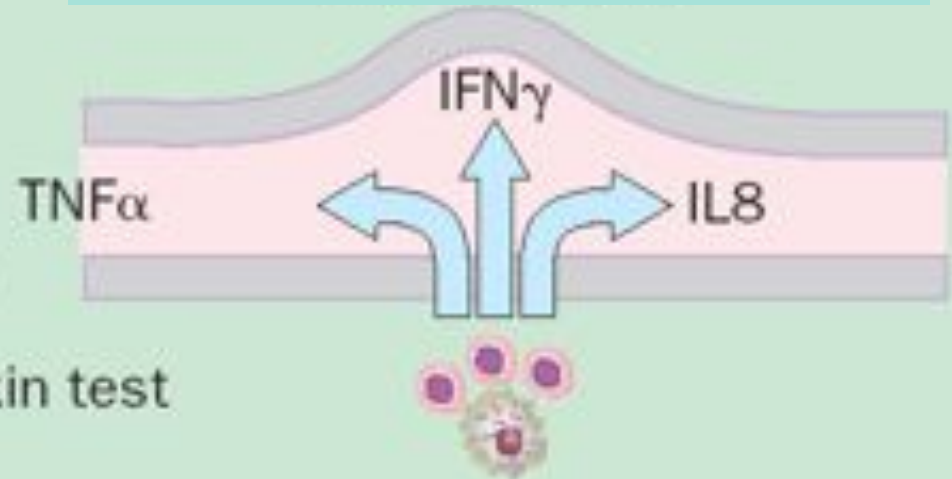
- Définition:
 - Persistance de bacilles tuberculeux (BK) viables dont le métabolisme est ralenti (aucun symptôme)
- Critères diagnostiques:
 - Exposition au BK avéré (test immunologique ou contagé)
 - Eliminer une tuberculose maladie:
 - Aucun symptôme
 - RP strictement normale (sinon, recherche de BK)
 - Si ATCD de TB, considérée comme guérie si 6 mois RMP/INH

Mesure du diamètre d'induration IDR

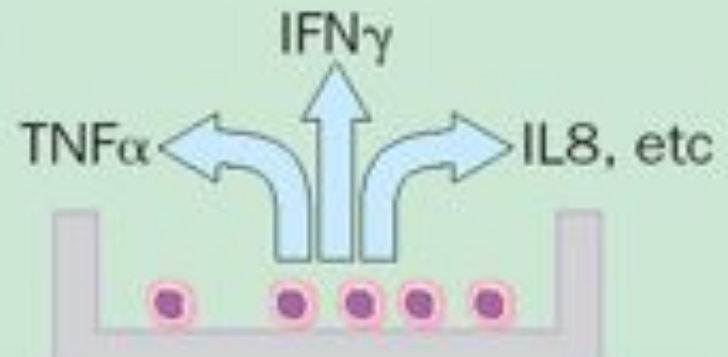
Presentation of mycobacterial antigens



Skin test



In vitro blood test



Mesure de la production IFN γ

Avantages théoriques des IGRAs vs IDR

- **Meilleure spécificité:**
 - Pas d'impact du BCG
 - Peu d'interactions avec autres mycobactéries (*M. marinum*, *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. flavescens*, *M. gastrii*, +/- *M. leprae*)
- **Intérêts des contrôles internes des IGRAs:**
 - Dépistage des anergies (contrôle positif neg)
 - Dépistage des hyperréactivités (contrôle négatif +)
- **Support=résultat biologique:**
 - Pas d'effet « observateur »
 - Trace dans le dossier
 - Une seule visite

Problèmes des IGRA

- **Prix:**
 - Pas de remboursement en France
 - 20€ IDR; 55€ Quantiféron; 66€ Elispot
- **Problème de son évaluation:**
 - Pas de comparateur parfait (IDR)
 - Performances dépendant de la prévalence de la tuberculose
- **Indiscipline des prescripteurs:**
 - En manque d'un test performant
 - Problème des surinterprétations

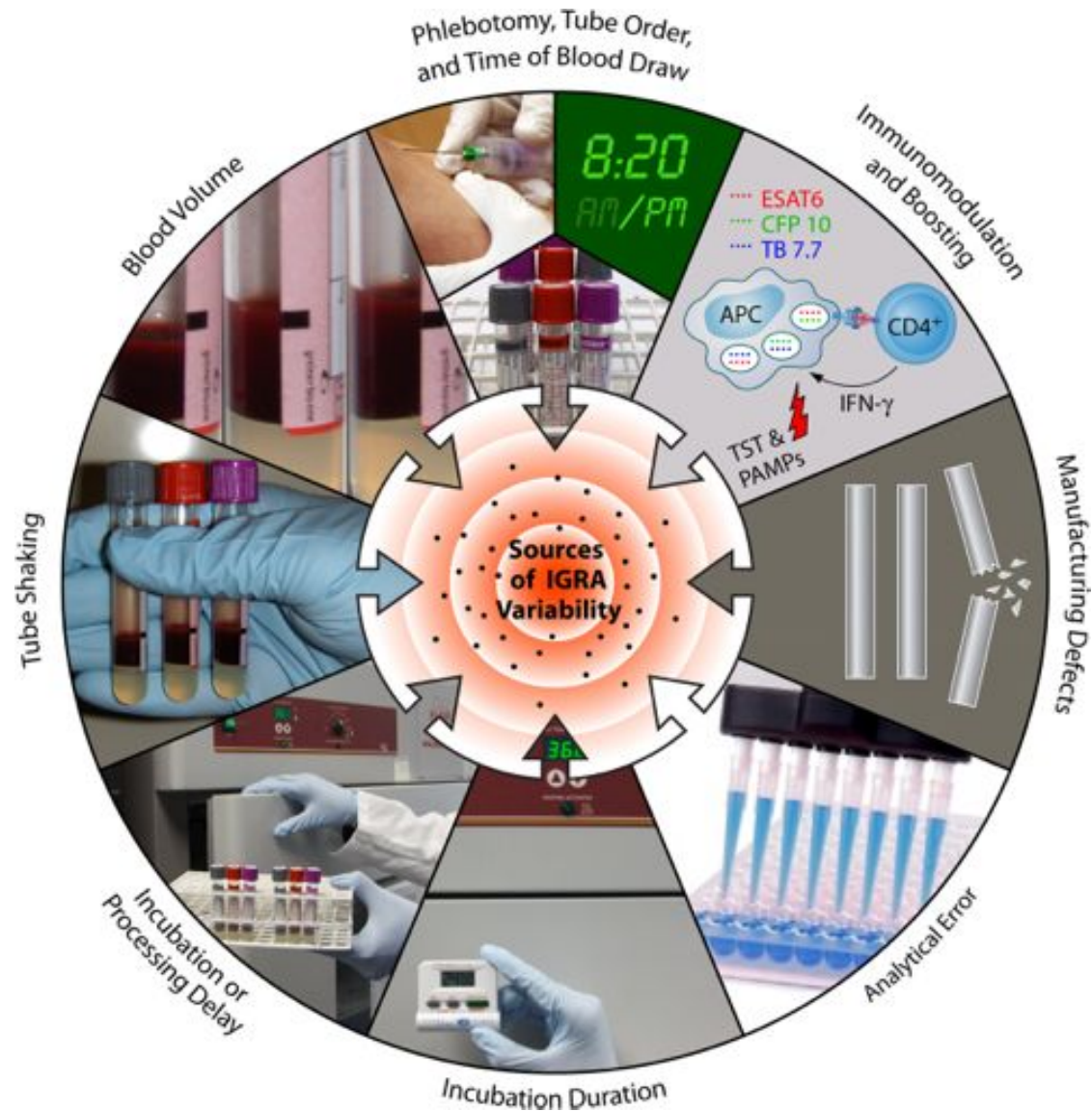


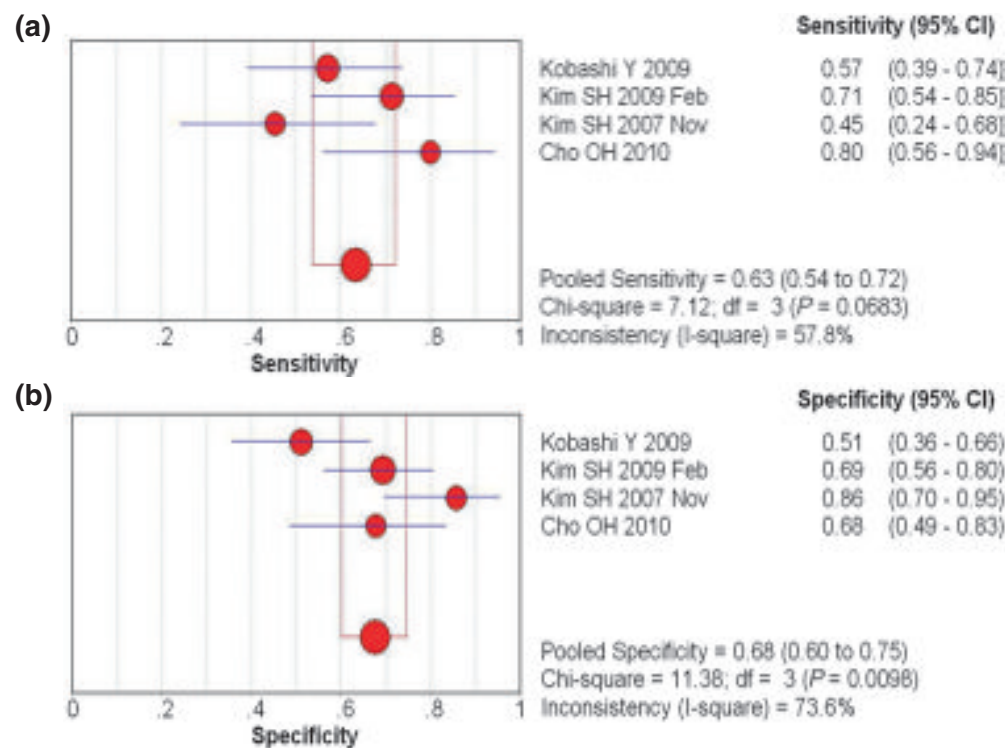
FIG 3 Sources of variability in the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay.

Interferon-gamma release assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis

Lin Fan¹, Zhou Chen², Xiao-Hui Hao¹, Zhong-Yi Hu¹ & He-Ping Xiao¹

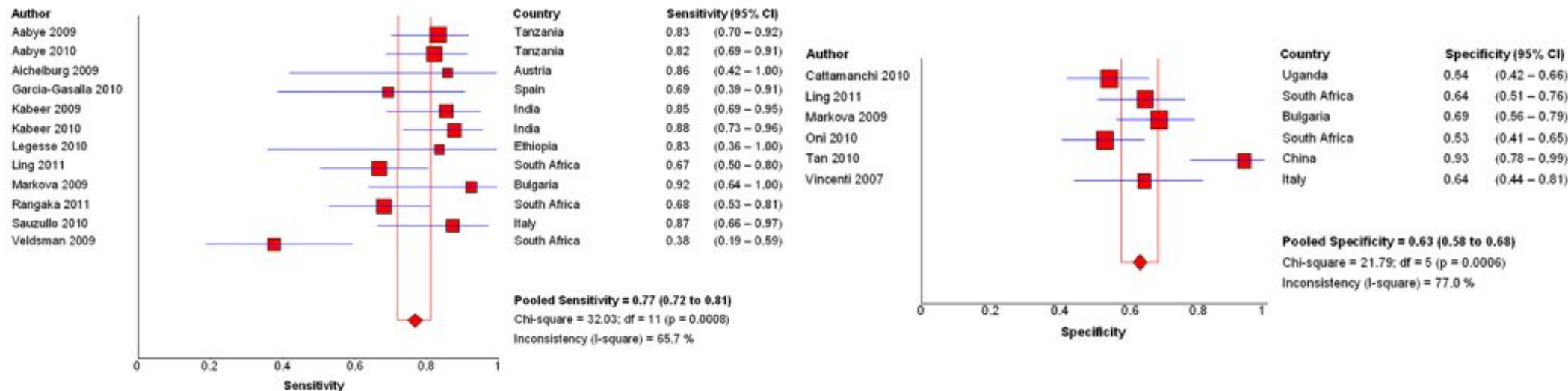
¹Tuberculosis Center for Diagnosis and Treatment, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai, China; and

²Department of Pharmacology, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian, China



Interferon-Gamma Release Assays for the Diagnosis of Active Tuberculosis in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

Jun Chen¹, Renfang Zhang¹, Jiangrong Wang¹, Li Liu¹, Yufang Zheng¹, Yinzhong Shen¹, Tangkai Qi¹, Hongzhou Lu^{1,2,3*}





1. Le HCSP **ne recommande pas les IGRAs pour le diagnostic de la tuberculose (TB) maladie** hormis en cas de diagnostic difficile chez le jeune enfant

2. Les IGRAs sont **indiqués pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL)** dans les situations suivantes:

- **enquête autour d'un cas** de TB maladie
- **sujets infectés par le VIH**
- avant l'initiation d'un traitement par **anti-TNF α**
- **personnels de santé**
- **migrants**

Interferon- γ Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Healthcare Workers in the United States

Susan E. Dorman¹, Robert Belknap^{2,3}, Edward A. Graviss⁴, Randall Reves^{2,3}, Neil Schluger⁵, Paul Weinfurter⁶, Yaping Wang¹, Wendy Cronin⁷, Yael Hirsch-Moverman⁵, Larry D. Teeter⁴, Matthew Parker^{2,3}, Denise O. Garrett⁸, and Charles L. Daley^{9,10}; for the Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium

Am J Respir Crit Care Med Vol 189, Iss 1, pp 77–87, Jan 1, 2014

Baseline TB-nil (IU/ml for QFT-GIT; spots for T-SPOT)	Participants with Result [n (% of Total)]	Participants with Reversion among Those with at Least One Follow-up Result after Baseline [n/Subtotal (%)]	Participants with Conversion among Those with at Least One Follow-up Result after Baseline [n/Subtotal (%)]	Percentage of All Conversions [n/Subtotal (%)]	Participants Whose Conversion Was “Transient,” among Those with at Least One Follow-up Visit after Conversion [n/Subtotal (%)]
QFT-GIT (n = 2,418)					
<0.01	1,176 (48.6)	—	52/1,129 (4.6)*	52/138 (37.7)	35/43 (81.4) [†]
0.01–0.19	1,024 (42.3)	—	65/972 (6.7)*	65/138 (47.1)	35/46 (76.1) [†]
0.20–0.35	63 (2.6)	—	21/62 (33.9)*	21/138 (15.2)	11/17 (64.7) [†]
0.36–0.49	29 (1.2)	28/29 (96.6)*	N/A	N/A	N/A
0.50–0.69	23 (1.0)	16/23 (69.6)*	N/A	N/A	N/A
0.70–0.99	13 (0.5)	7/13 (53.8)*	N/A	N/A	N/A
1.00–2.99	23 (1.0)	12/23 (52.2)*	N/A	N/A	N/A
3.00+	30 (1.2)	4/30 (13.3)*	N/A	N/A	N/A
Indeterminate	37 (1.5)	—	N/A	N/A	N/A
T-SPOT (n = 2,418)					
<1	1,309 (54.1)	—	54/1,241 (4.4)*	54/177 (30.5)	31/34 (91.2)*
1–4	754 (31.2)	—	92/727 (12.7)*	92/177 (52.0)	46/57 (80.7)*
5–7	74 (3.1)	—	31/70 (44.3)*	31/177 (17.5)	14/27 (51.9)*
8	17 (0.7)	13/17 (76.5)*	N/A	N/A	N/A
9	19 (0.8)	16/19 (84.2)*	N/A	N/A	N/A
10	8 (0.3)	6/8 (75.0)*	N/A	N/A	N/A
>10	100 (4.1)	56/100 (56.0)*	N/A	N/A	N/A
Invalid or failed	137 (5.7)	—	N/A	N/A	N/A

Definition of abbreviations: N/A = not applicable; QFT-GIT = QuantiFERON-TB Gold In-Tube test; TB = tuberculosis; T-SPOT = T-SPOT.TB test.

* $P < 0.001$ for trend; all trends assessed by logistic regression.

[†] $P = 0.19$ for trend; all trends assessed by logistic regression.

Reversion and Conversion of Interferon- γ Release Assay Results in HIV-1–Infected Individuals

Maximilian C. Aichelburg,¹ Thomas Reiberger,² Florian Breiteneker,¹ Mattias Mandorfer,² Athanasios Makristathis,³ and Armin Rieger¹



The Journal of Infectious Diseases 2014;209:729–33

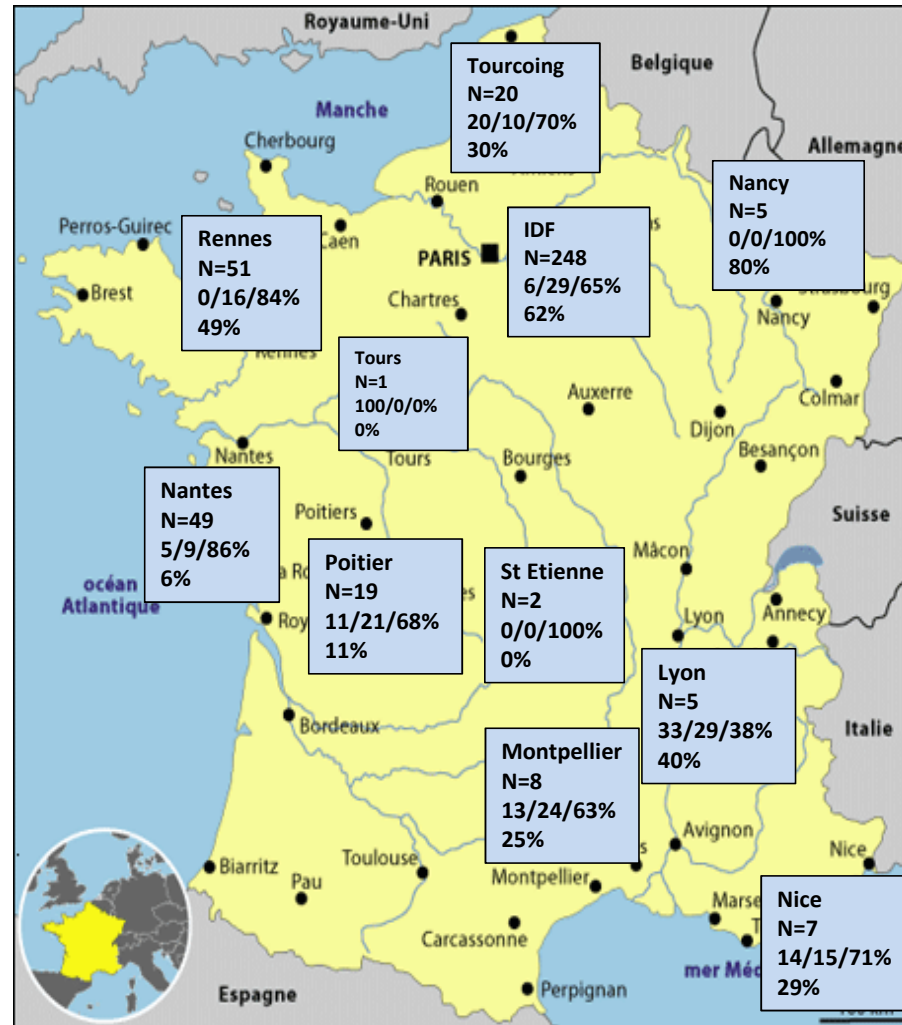
- 845 patients autrichiens, 2 IGRA (M0 et M24)
- 76 patients à M0, IGRA +
- À M24, 25 redeviennent négatif: **33% de réversion**
- Pas d'impact, CV, CD4, etc...

IGRAVIH

Recrutement par centres

415 patients
349 Ouest-Ile de
France

N=
%CD4 <150/150-350/>350
%Migrants



IGRAVIH

LTBI prevalence according to:

- IGRA: 13,3% (1 out 2)
 - QFT: 10.4%
 - Tspot-TB: 8.2%
- TST>5mm: 15.9%
- IGRA+TST: 13.5%

	IGRA+ N=55	2 IGRA neg or Ind N=360	p	OR	95%CI	p
Origin from country of high TB prevalence	39/55(71%)	174/359(49%)	0.0019	2.49	1.34-4.65	0.0041
sex	34/55(62%)	273/359(76%)	0.0248	-	-	-
CD4			0.52	-	-	-
<150	4/54 (7%)	22/354 (6%)				
150-350	8 (15%)	82 (23%)				
350-500	14 (26%)	95 (27%)				
>500	28 (52%)	155(44%)				
VL log	3.9	4.2	0.058	-	-	-

IGRAVIH

Suivi à 6 mois: survenue de tuberculose maladie

		IGRA+TST+	IGRA-TST-	IGRA-TST+	IGRA+TST-
Active TB	N	26	319	40	30
	Missing data	0	10 (3.1%)	3 (7.5%)	1 (3.3%)
	N	26	309	37	29
	No	21 (80.8%)	308 (99.7%)	37 (100.0%)	27 (93.1%)
	Yes	5 (19.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (6.9%)

RR 44,0 95%IC=[5.5-351] if one IGRA+



1. Le HCSP **ne recommande pas les IGRAs pour le diagnostic de la tuberculose (TB) maladie** hormis en cas de diagnostic difficile chez le jeune enfant

2. Les IGRAs sont **indiqués pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL)** dans les situations suivantes:

- **enquête autour d'un cas** de TB maladie
- **sujets infectés par le VIH**
- avant l'initiation d'un traitement par **anti-TNF α**
- **personnels de santé**
- **migrants**

Enquête autour d'un cas

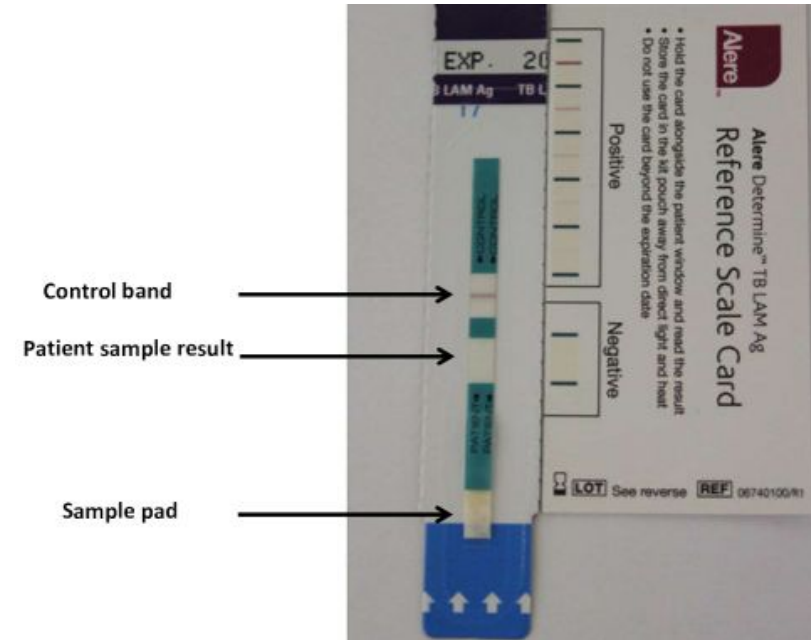
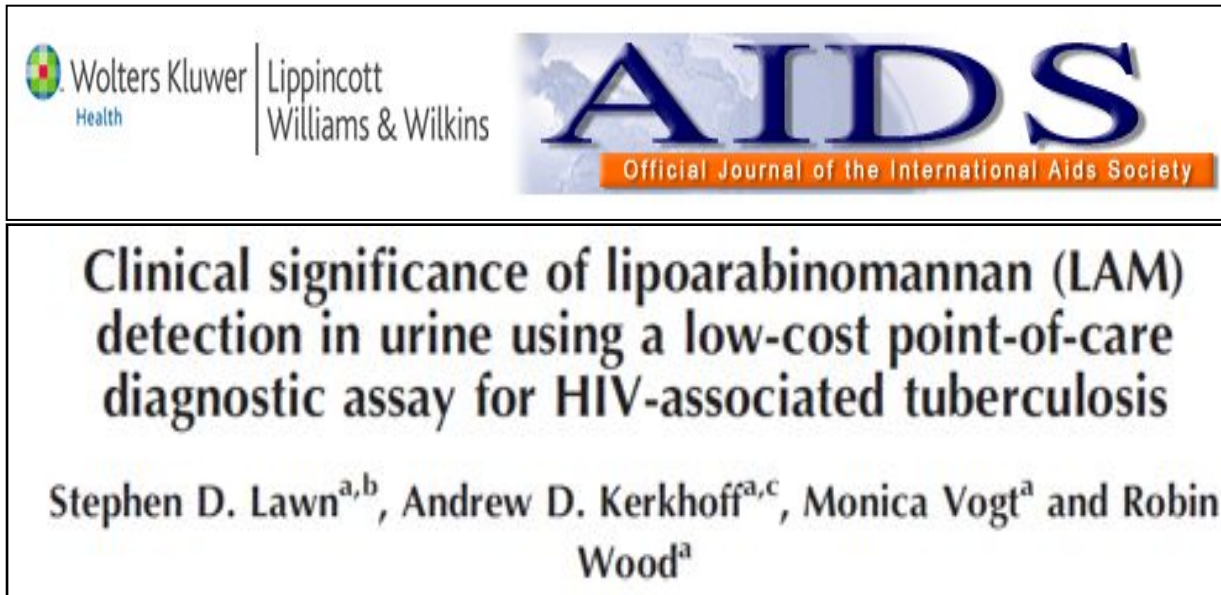
Stratégie des cercles concentriques (reco européennes)



Premier cercle (risque maximal)	-Sujets vivant sous le même toit - Exposés lors de gestes à haut risque sans protection (endoscopie bronchique ou ORL, expecto. Induite, kiné respi) - Partage espace confiné avec <u>durée cumulée exposition > 8 h si EM positif, 40 h si EM négatif</u>
Deuxième cercle (risque intermédiaire)	Contacts réguliers, mais moins étroits et/ou moins prolongés (amis, collègues travail proches, loisirs, étudiants même classe, visites au domicile, passagers même rangée avion vol > 8 h)
Troisième cercle (risque faible)	Sujets vivant dans la même communauté , même école, même lieu de travail, même loisirs, mais contacts sporadiques

- Dépistage dans le premier cercle
- Si pas d'ITL on s'arrête là
- Sinon, on passe au deuxième, etc...

Détection de lipoarabinomannane (LAM) dans les urines



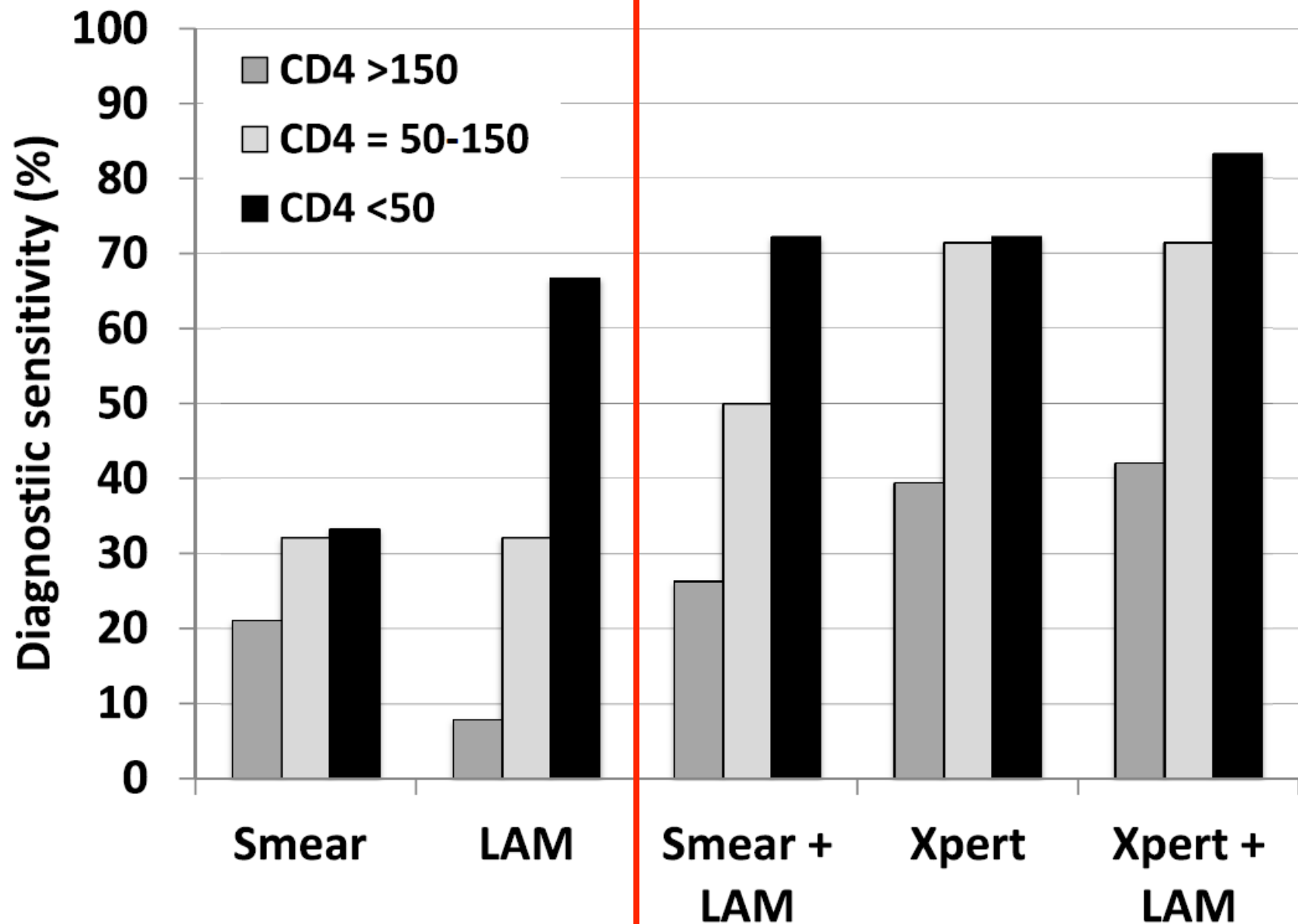
Intérêt des tests urinaires 'LAM'

Simple comme un test de grossesse

- Coût = 2 €

Etude banlieue Sud-Africaine

- 325 patients, CD4 < 200



Traitement

Traitement tuberculose et VIH

- Quand débiter le traitement: SAPIT, ACTG 5221^{1,2}
 - **Ne pas débiter les ARV au-delà de 2 mois d'anti-TB**
 - Sur-mortalité nette (x 2 à 7 selon CD4)
 - **Si CD4 initiaux < 50/mm³, objectif = début ARV à J15**
 - Risque élevé d'IRIS, mais le plus souvent non graves
 - Bénéfices en termes de survie
 - **Si CD4 initiaux > 50/mm³, début ARV entre J15 et J60**
 - 'à la carte'
 - Moins d'IRIS, mortalité idem

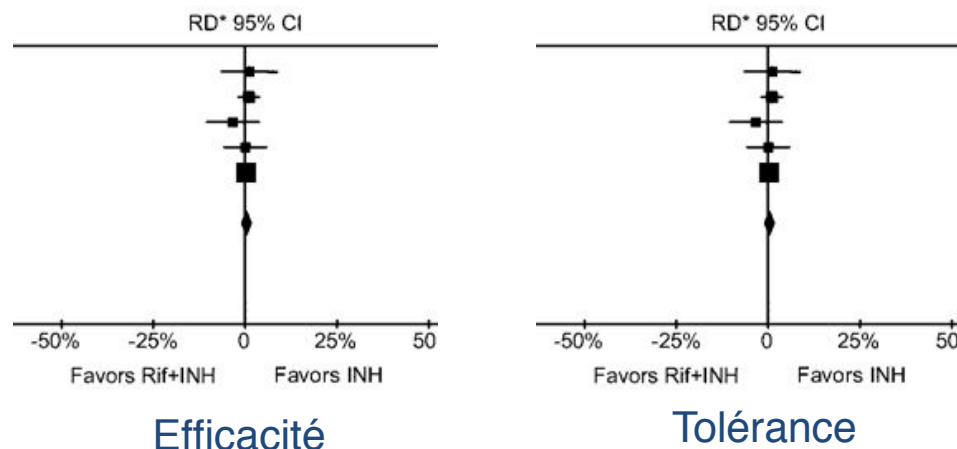
Traitement tuberculose et VIH

- Interactions médicamenteuses:
 - **Traitement VIH 'préféré'**
 - Combinaison avec efavirenz
 - Pas de réelle nécessité d'augmenter la posologie d'EFV même si poids > 60 kg (Stride study, Luetkemeyer, CID, 2013)
 - **Si efavirenz pas possible (tolérance, résistance)**
 - Choix préférentiel pays en développement (PED) = Trizivir
 - Pays 'développés'
 - Combinaison avec raltégravir double dose
 - Combinaison avec IP, en remplaçant RMP par rifabutine

Traitement infection tuberculeuse latente

5 essais randomisés RMP+INH (3 mois) contre INH (6 à 12 mois)

- 1926 patients
- Suivi 13 à 37 mois



Ena, CID, 2005

Hépatotoxicité RMP + PZA

- Rapport risque bénéfice défavorable

Study population, site	No. of patients	TA threshold, U/L	Treatment group, % of patients with TA levels greater than the threshold	
			Isoniazid	RZ
HIV-infected patients				
United States, Mexico, Brazil, and Haiti	1583	>250	1.6	2.1
Haiti	784	>150	1-3	1-3
Zambia	720	>80	<1	<1
Largely HIV-uninfected patients				
San Francisco, CA	689	>250	1	7.7
North Carolina	224	>160	4	13

NOTE. PR, present report; RZ, rifampin-pyrazinamide; TA, transaminase.

Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial

Molebogeng X Rangaka, Robert J Wilkinson, Andrew Boule, Judith R Glynn, Katherine Fielding, Gilles van Cutsem, Katalin A Wilkinson, Rene Goliath, Shaheed Mathee, Eric Goemaere, Gary Maartens

Vol 384 August 23, 2014

- INH 12 à 15 mois vs PCB
- 1329 patients

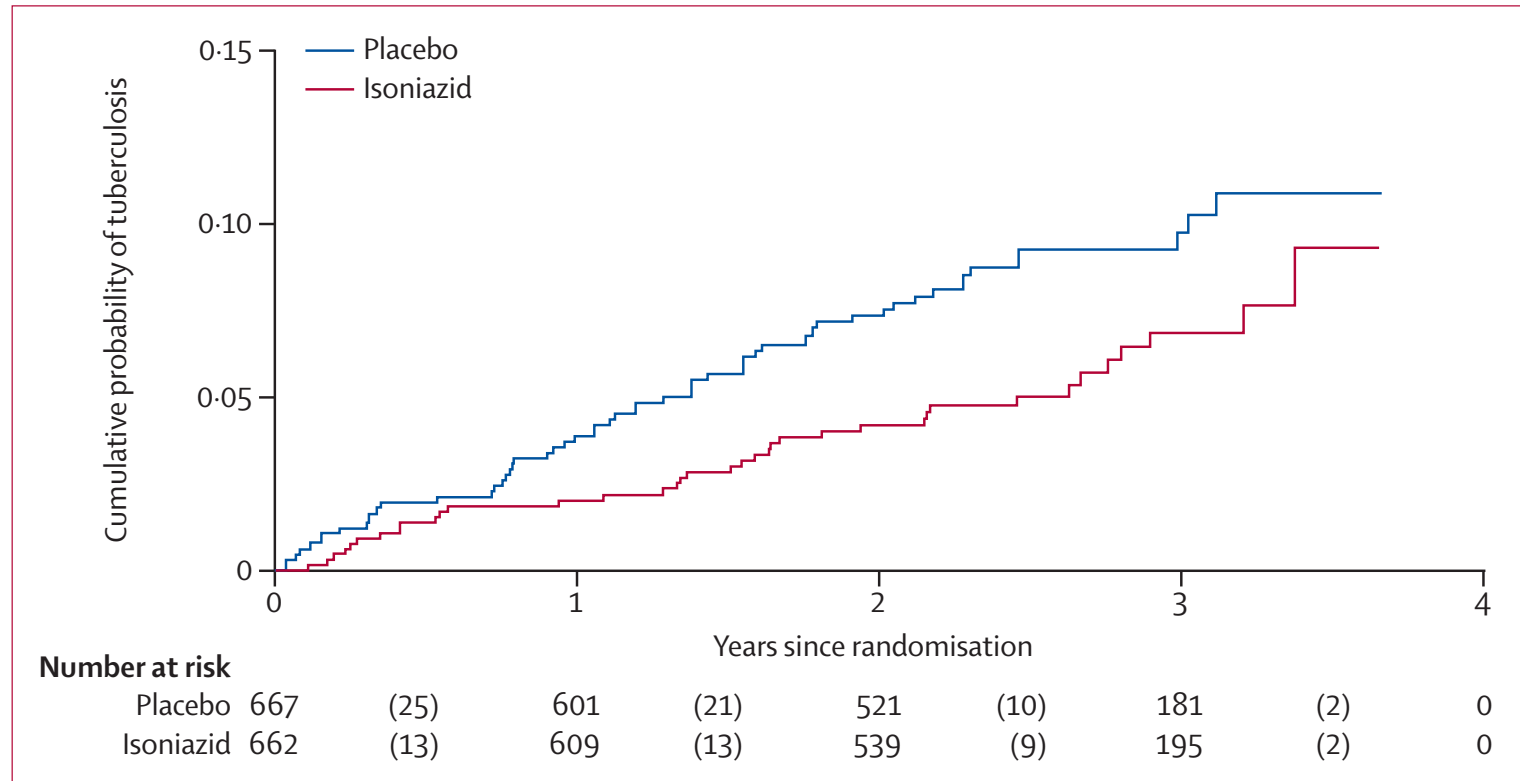


Figure 2: Time to tuberculosis from randomisation

HR: 0,63, IC95% 0,41-0,94

Recommendations OMS

Adults and adolescents living with HIV who have an unknown or positive TST status and who are unlikely to have active TB should receive at least six months of IPT as part of a comprehensive package of HIV care. IPT should be given to such individuals irrespective of the degree of immunosuppression, and also to those on ART, those who have previously been treated for TB and pregnant women.

Strong recommendation, high quality of evidence

Adults and adolescents living with HIV who have an unknown or positive TST status and are unlikely to have active TB should receive at least 36 months of IPT. IPT should be given to such individuals irrespective of the degree of immunosuppression, and also to those on ART, those who have previously been treated for TB and pregnant women.

Conditional recommendation, moderate quality of evidence

Providing IPT to people living with HIV does not increase the risk of developing INH-resistant TB. Therefore, concerns regarding the development of INH resistance should not be a barrier to providing IPT.

Strong recommendation, moderate quality of evidence

Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings



HIVTB

ORIGINAL ARTICLE

A Four-Month Gatifloxacin-Containing Regimen for Treating Tuberculosis

N Engl J Med 2014;371:1588-98.

Corinne S. Merle, M.D., Katherine Fielding, Ph.D., Omou Bah Sow, M.D.,

17 % HIV+

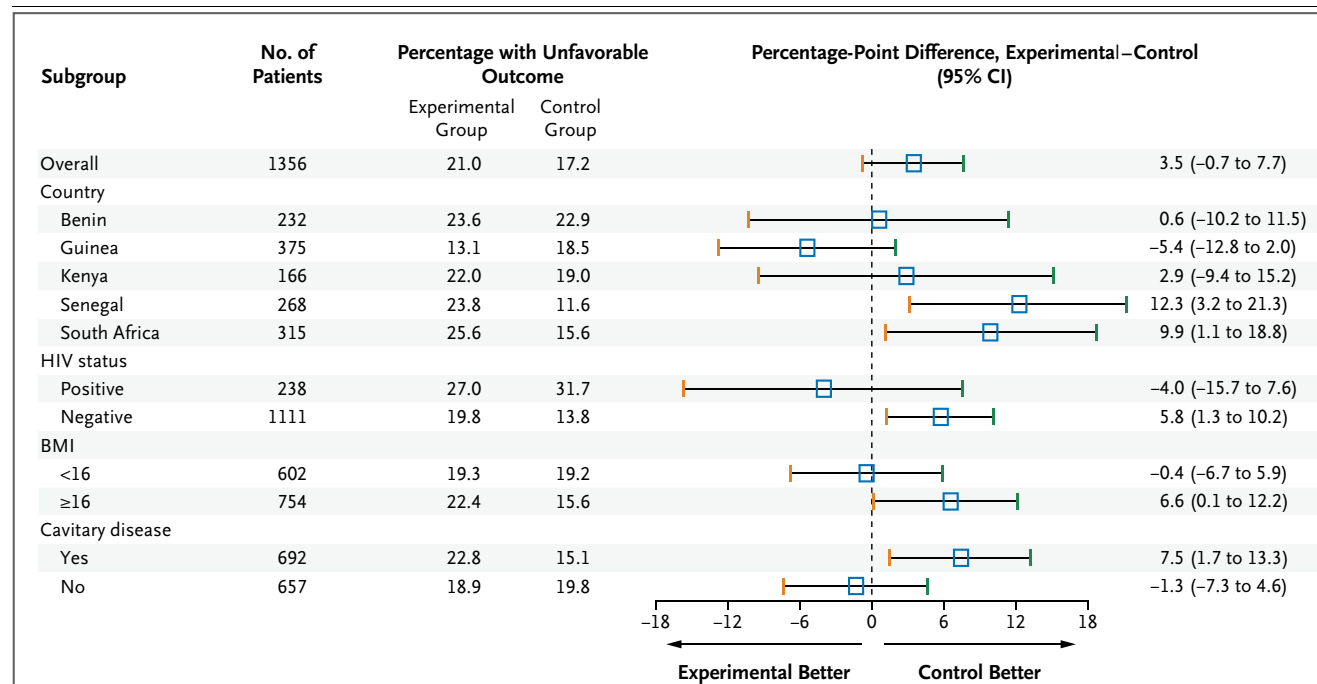


Figure 2. Unfavorable Outcomes in the Modified Intention-to-Treat Population, Overall and According to Subgroups.

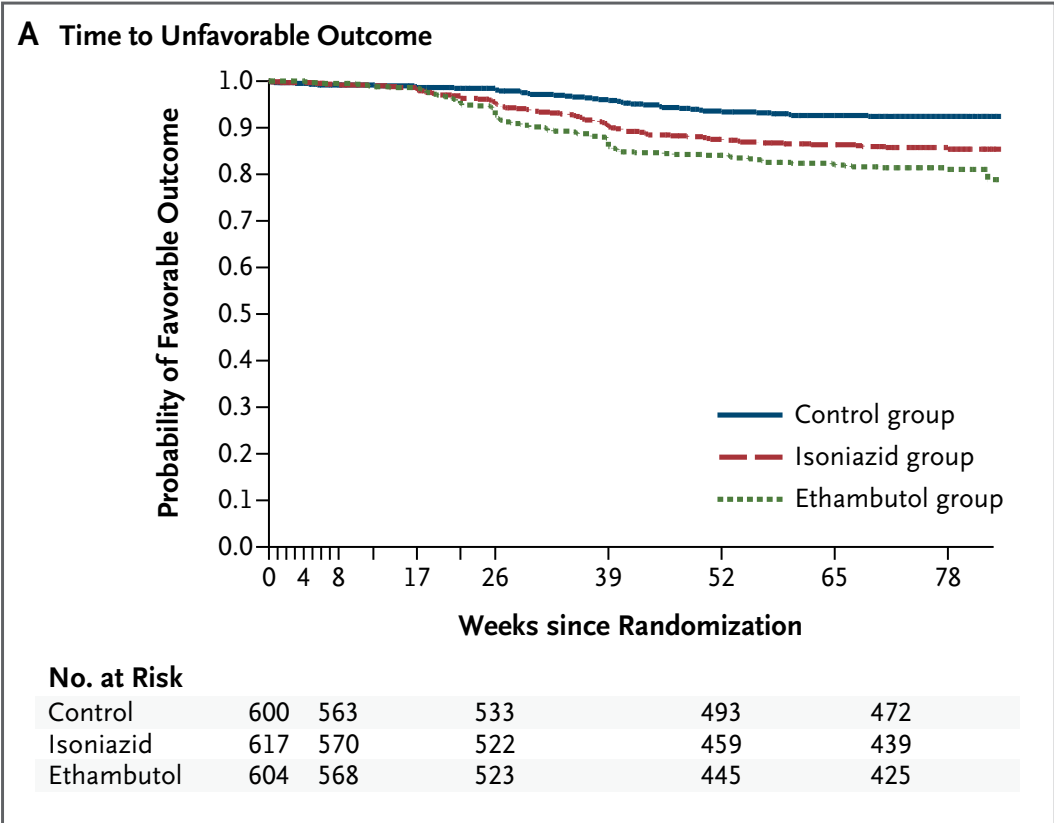
Differences were adjusted according to country (except in each country). The body-mass index (BMI) is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.



Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis

Stephen H. Gillespie, M.D., D.Sc., Angela M. Crook, Ph.D., Timothy D. McHugh, Ph.D., Carl M. Mendel, M.D., Sarah K. Meredith, M.B., B.S., Stephen R. Murray, M.D., Ph.D., Frances Pappas, M.A., Patrick P.J. Phillips, Ph.D., and Andrew J. Nunn, M.Sc., for the REMoxTB Consortium*

7 % HIV+

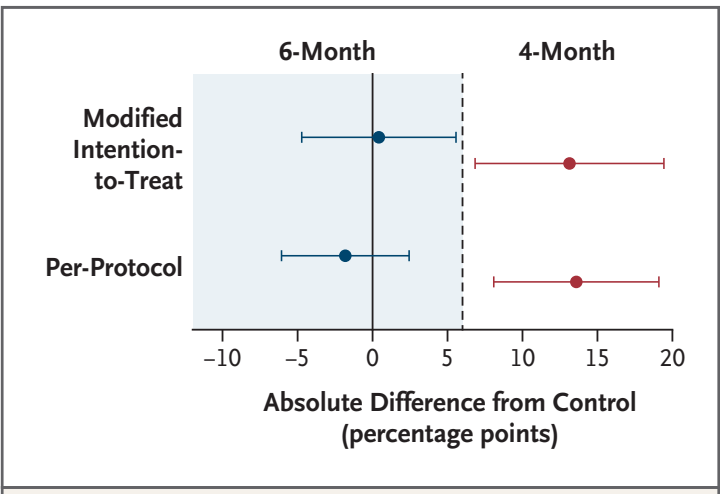
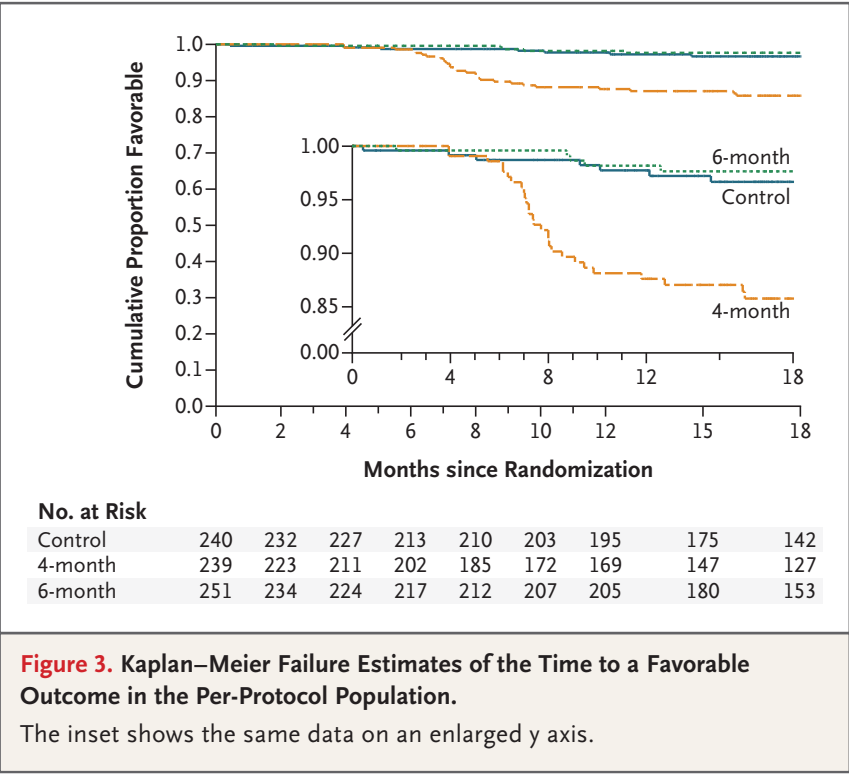


ORIGINAL ARTICLE

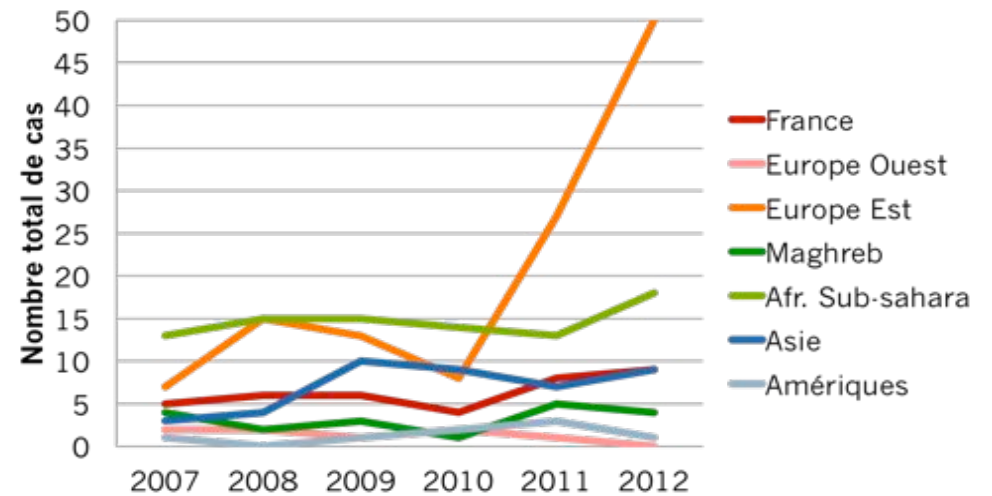
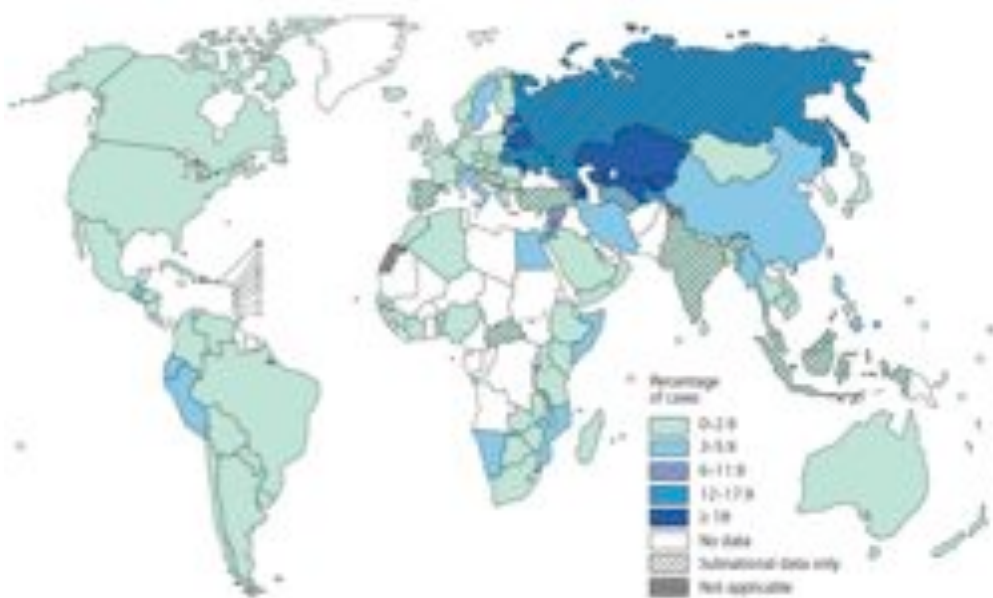
High-Dose Rifapentine with Moxifloxacin
for Pulmonary Tuberculosis

30 % HIV +

Amina Jindani, F.R.C.P., Thomas S. Harrison, F.R.C.P., Andrew J. Nunn, M.Sc.,



Tuberculose M ou XDR



Pays d'origine des cas français

Classifications des anti-tuberculoses

	<i>Daily dose</i>
1 First-line oral anti-tuberculosis drugs (use all possible drugs)	
Isoniazid	5 mg/kg
Rifampicin	10 mg/kg
Ethambutol	15 mg/kg
Pyrazinamide	25–30 mg/kg
2 Fluoroquinolones (use only one, because they share genetic targets)	
Ofloxacin	15 mg/kg
Levofloxacin	15 mg/kg (750–1000 mg)
Moxifloxacin	7.5–10 mg/kg (400 mg)
3 Injectable anti-TB drugs (use only one, because they have very similar genetic targets)	
Streptomycin	15 mg/kg
Kanamycin	15 mg/kg
Amikacin	15 mg/kg
Capreomycin	15 mg/kg

Classifications des anti-tuberculoses

	<i>Daily dose</i>
4 Other less effective second-line anti-tuberculosis drugs (use all possible drugs if necessary)	
Ethionamide/prothionamide	15 mg/kg
Cycloserine/terizidone	15 mg/kg
p-aminosalicylic acid	150 mg/kg
5 Other less effective drugs or drugs with limited clinical experience (use all possible drugs if necessary)	
Clofazimine	100 mg
Amoxicillin/clavulanate	875/125 mg/12 hours
Linezolid	600 mg
Imipenem	500–1000 mg/6 hours
Clarithromycin	500 mg/12 hours
High-dose isoniazid	10–15 mg/kg
Thiacetazone	150 mg

Number of drugs	<u>“At least four effective drugs” never used in the past or</u> proved susceptible by DST taking into account DST reliability and cross-resistance
Drug selection	<ul style="list-style-type: none"> • Use FLDs if still effective • One injectable • One new-generation FQ • Use Group 4 drugs until four effective drugs found • If necessary, use Group 5 drugs to strengthen the regimen or when four effective drugs are not found within the previous groups; count two Group 5 drugs as one effective drug
Length of injectable administration	<ul style="list-style-type: none"> • At least 4 months after smear or culture conversion • Longer if there are not three effective drugs during continuation phase or if they are from Group 5
Surgery	<p>Consider only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Few effective drugs are available • Localised lesions • Sufficient respiratory reserve

Conclusions

- IGRA:
 - Suivre les recommandations françaises
 - Pas de place pour le diagnostic de tuberculose maladie
- Traitement ITL:
 - INH seule 9 mois = RMP-INH 3 mois
 - Pays à forte prévalence: INH prolongé chez les patients vivant avec le VIH
- Traitement tuberculose maladie:
 - Echec des essais pour raccourcir le traitement
 - Des recommandations à suivre pour M ou XDR