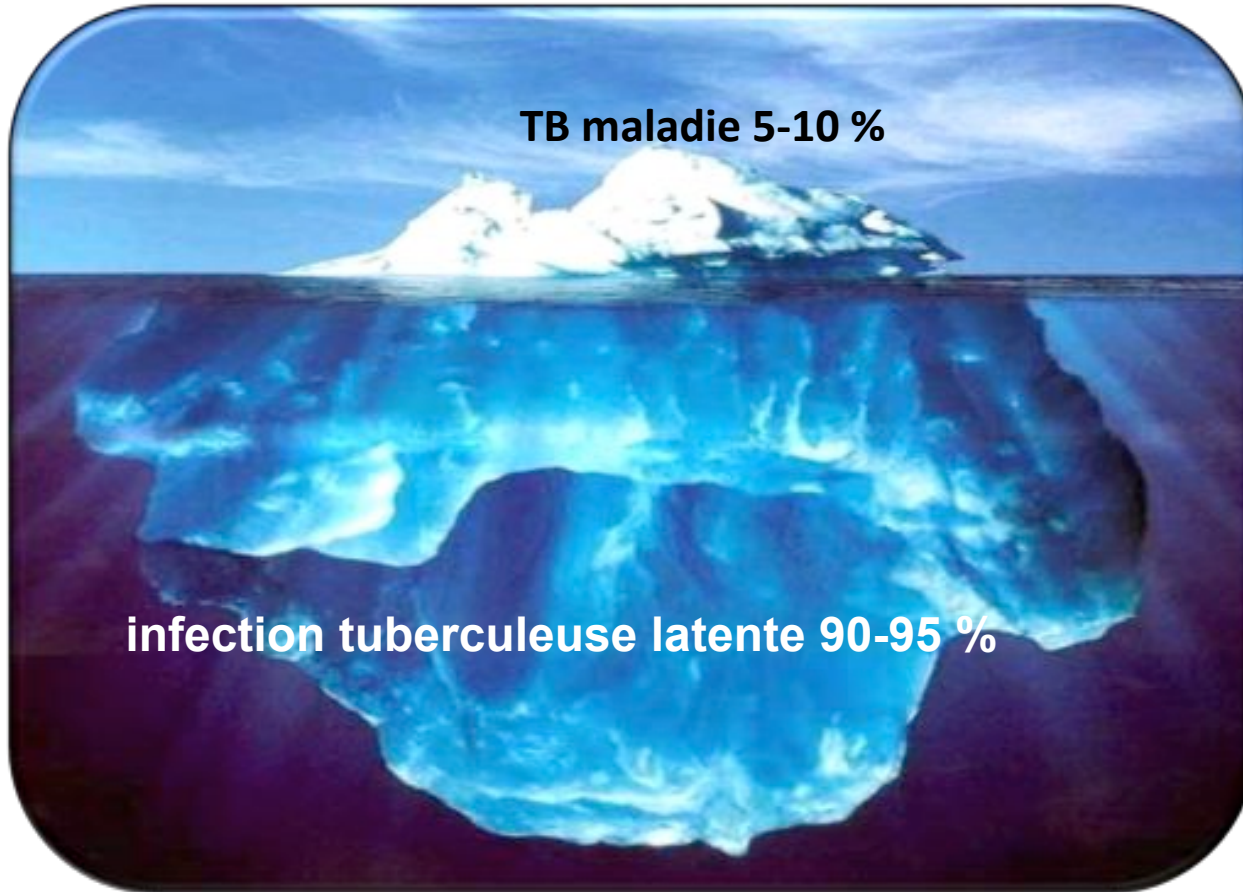


# Les tuberculoses de l'Est

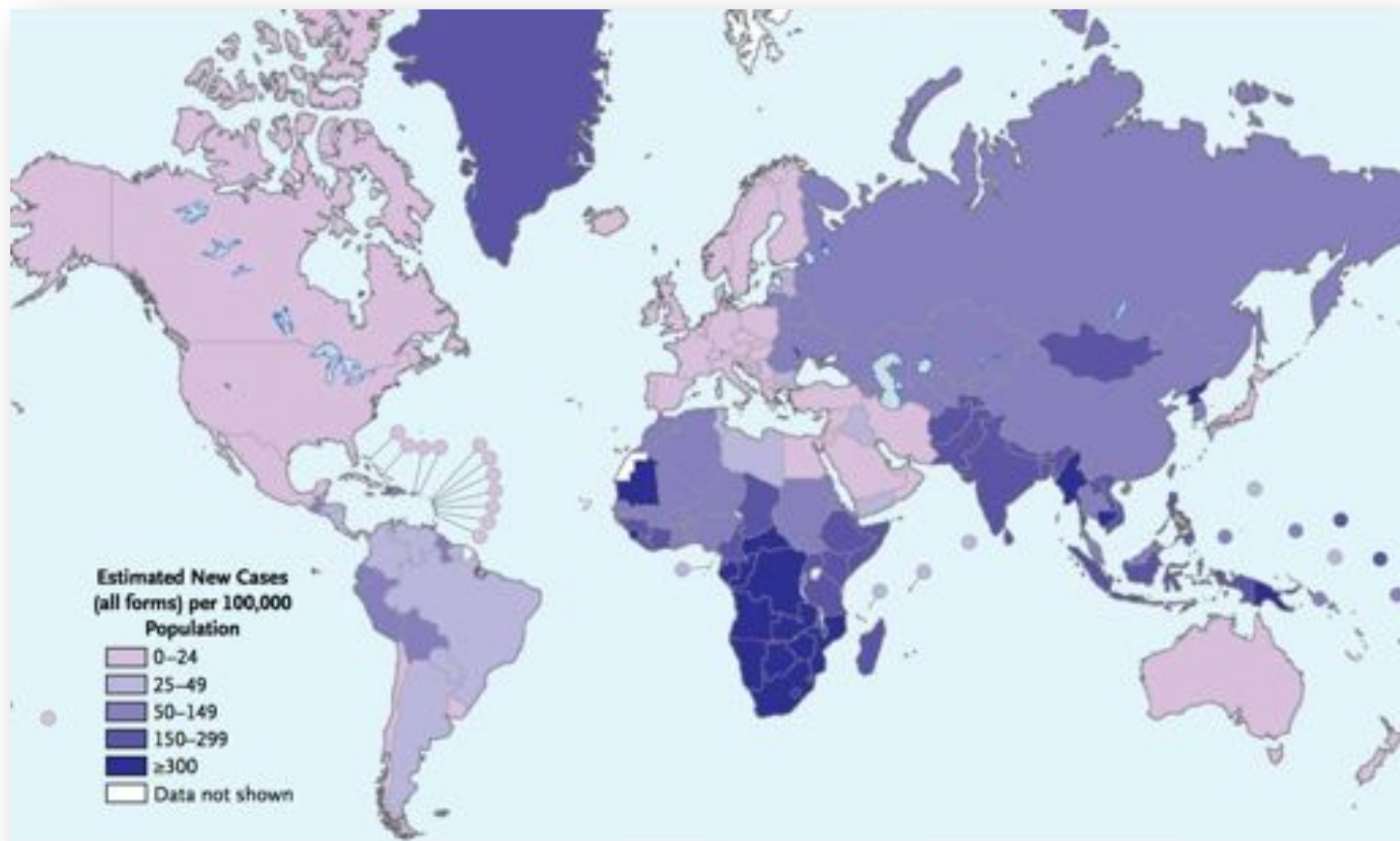
# **QUELQUES RAPPELS SUR LA TUBERCULOSE...**

# **INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE (ITL)**

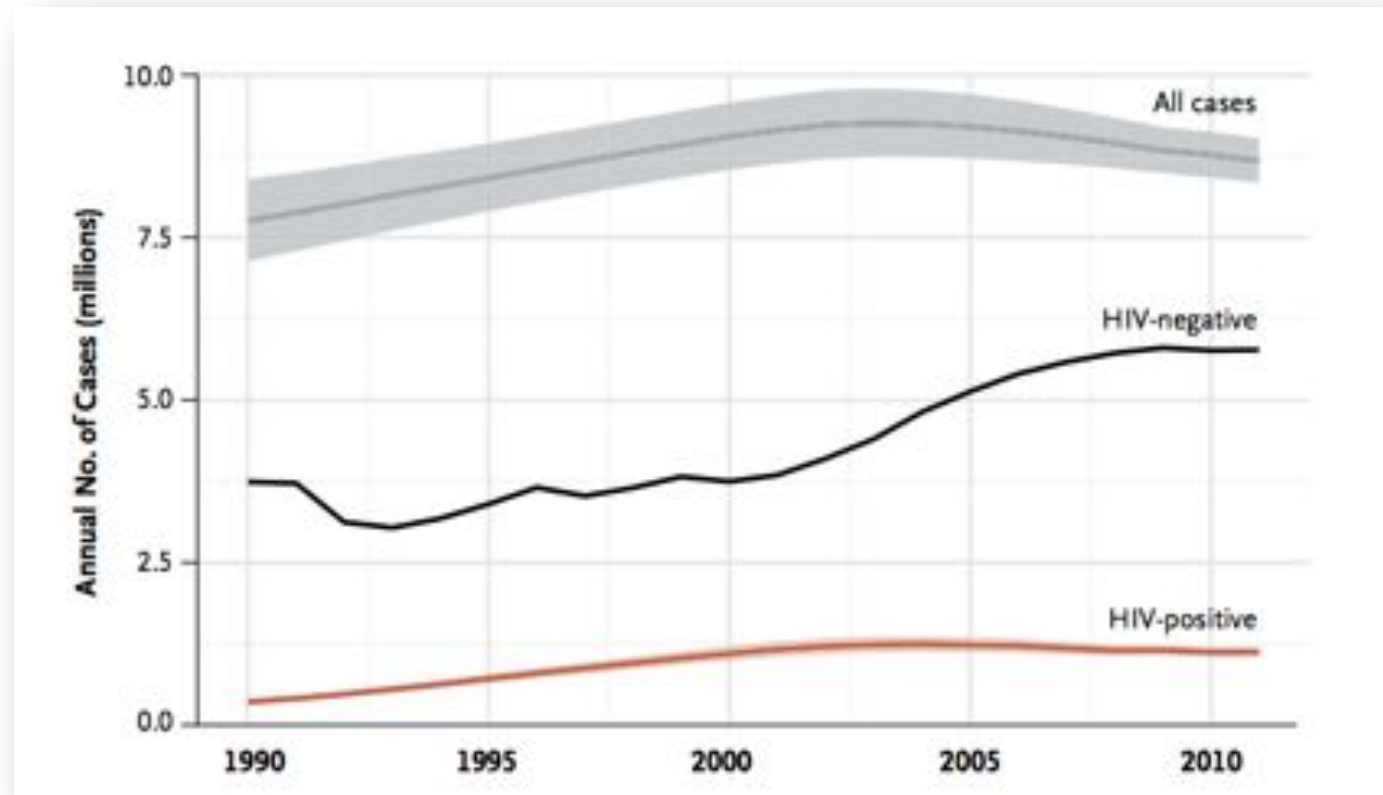
## **= LE RÉSERVOIR DE TUBERCULOSE**



# Incidence 2011

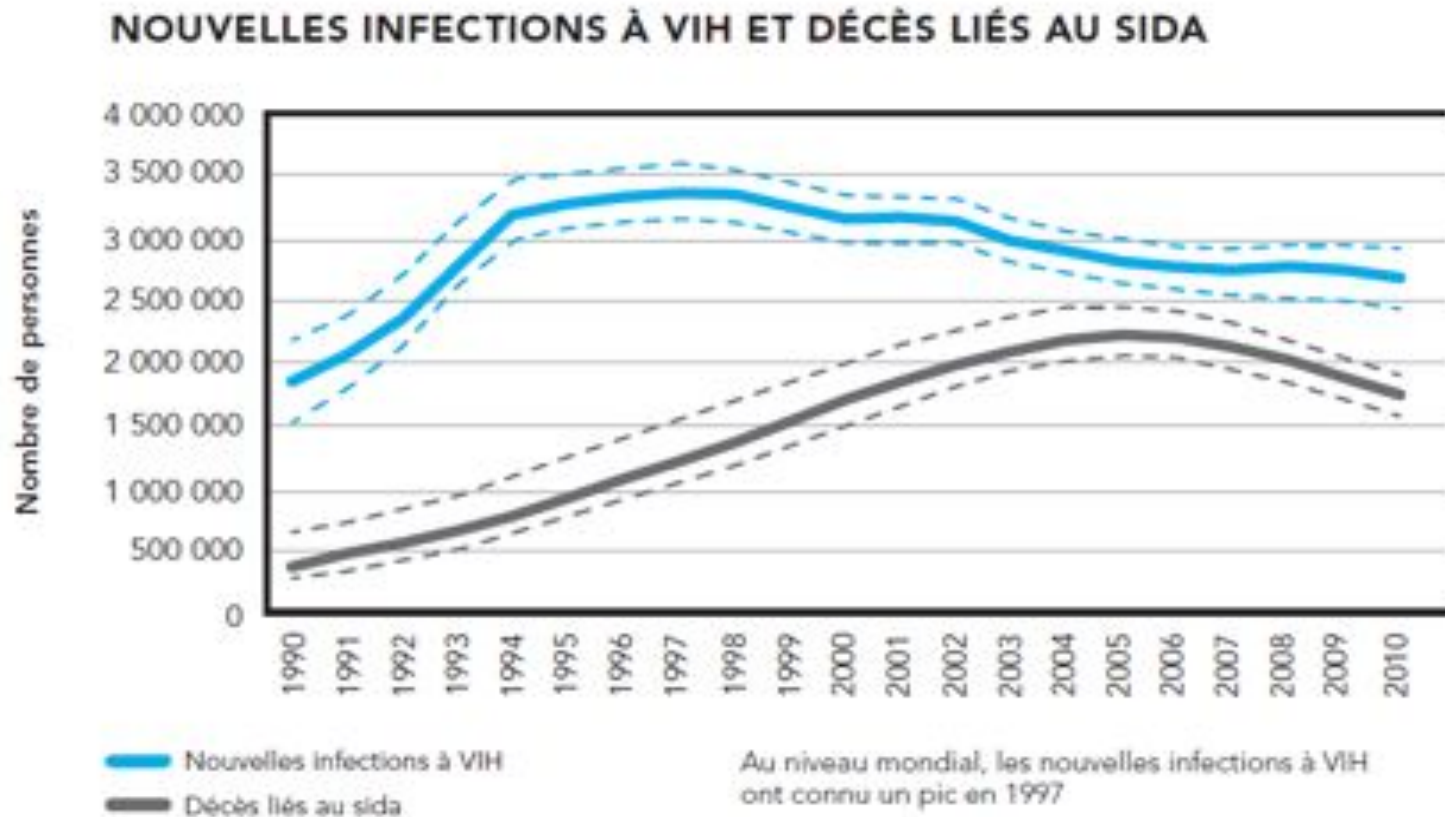


# Evolution de l'incidence

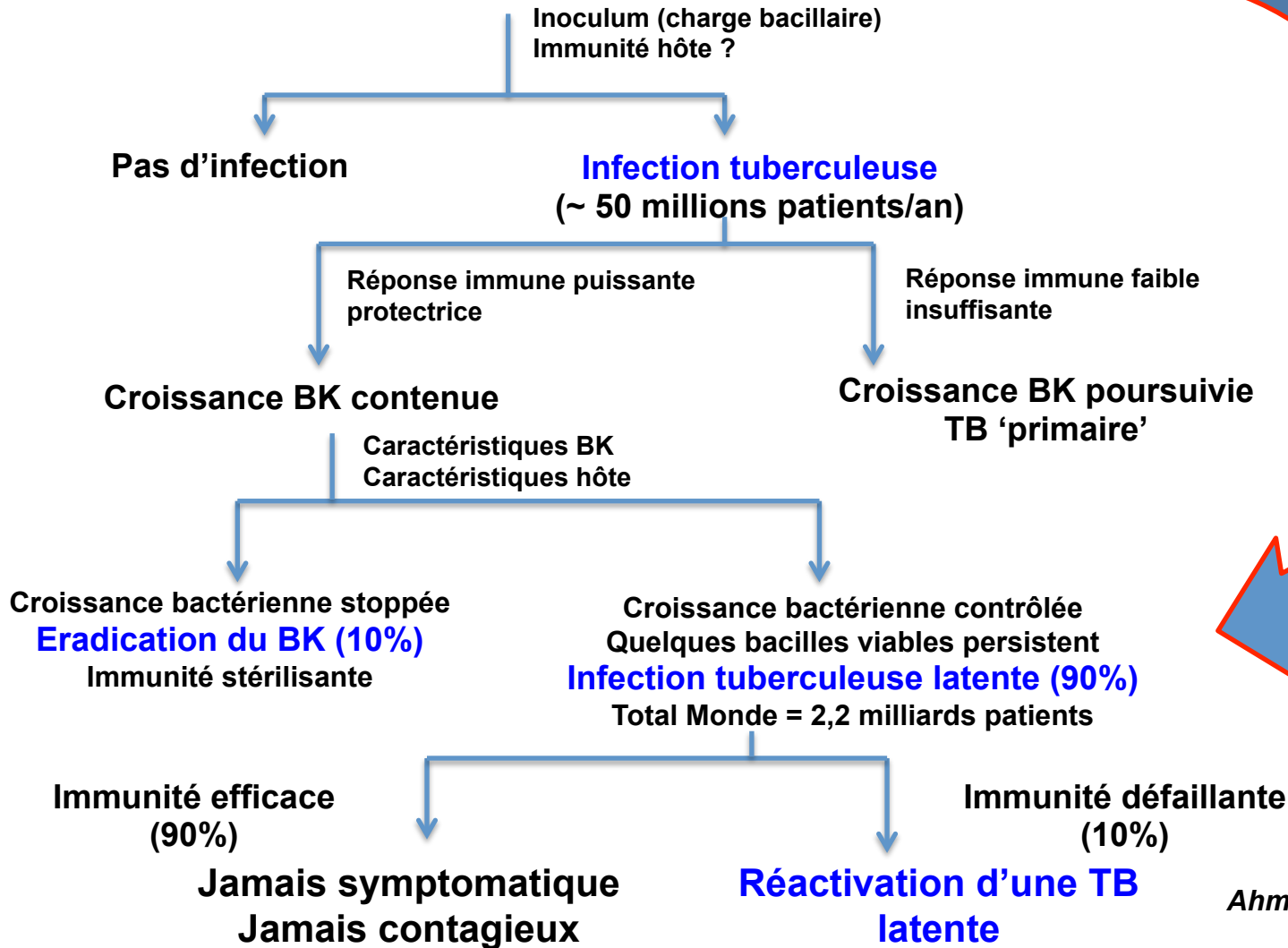


# Impact de la meilleure prise en charge de la co-infection VIH/TB

Rapport ONUSIDA 2011)

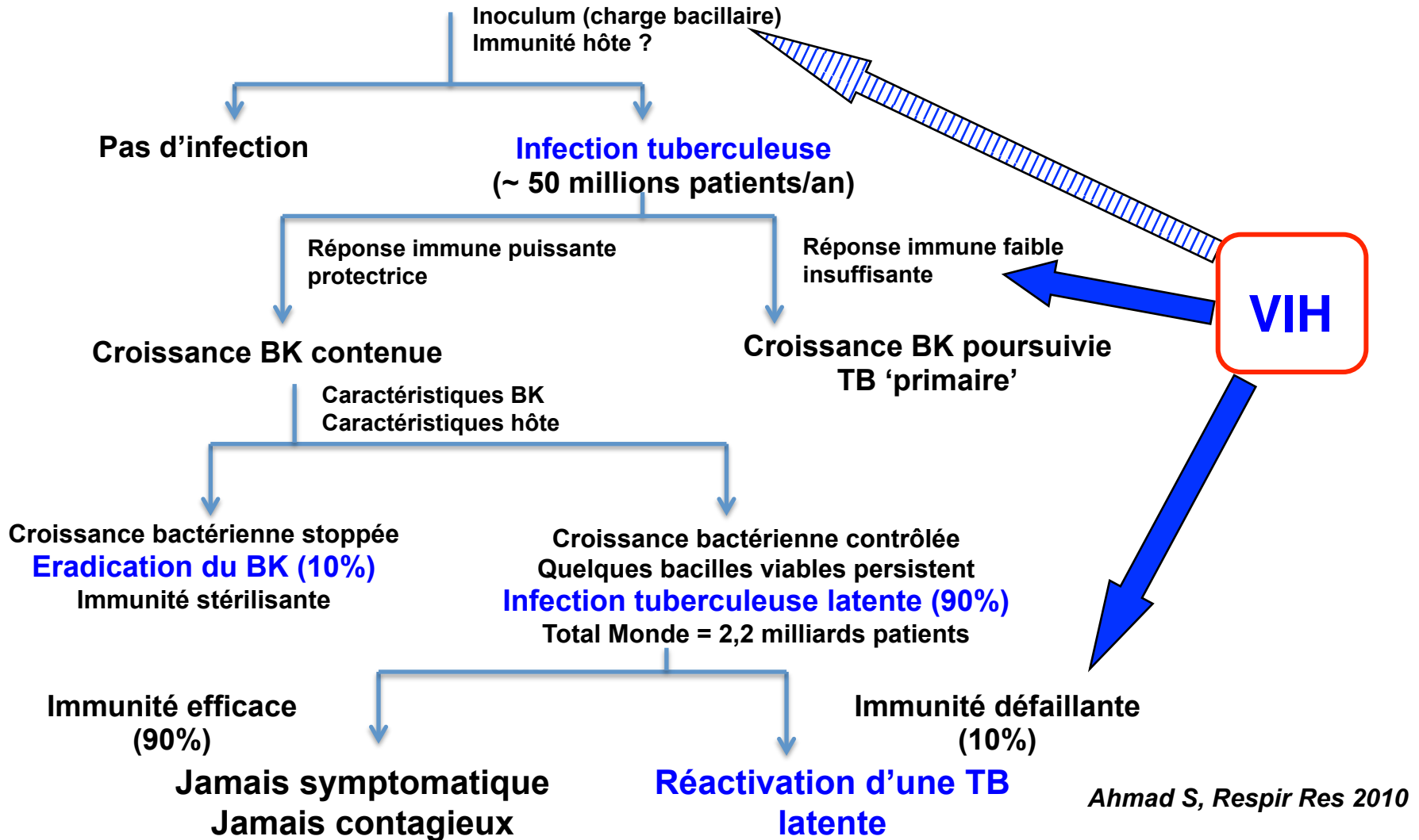


**Exposition de sujets (contacts) à un patient source (80% bacillifère)**



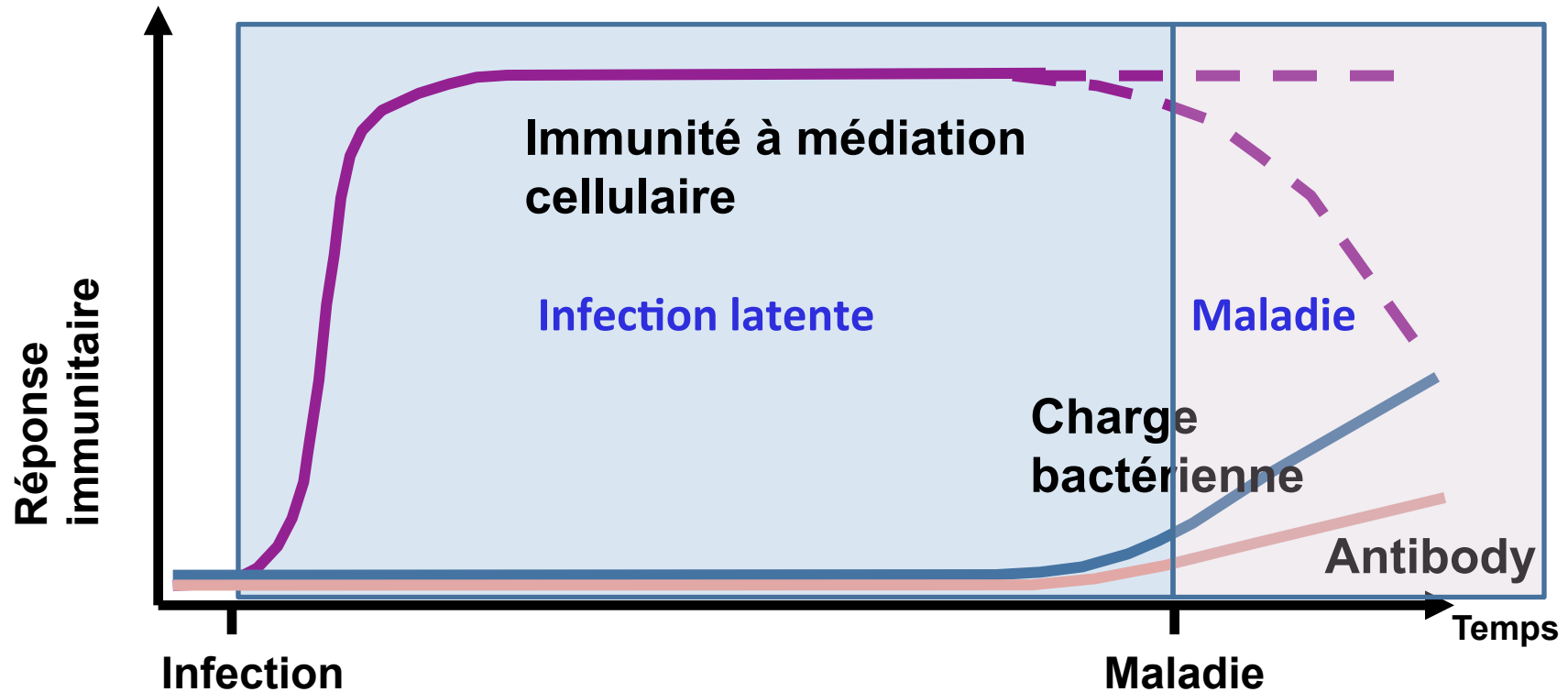
**8 à 10  
semaines**

**Exposition de sujets (contacts) à un patient source (80% bacillifère)**





# Réponse immunitaire: de l'ITL à la maladie



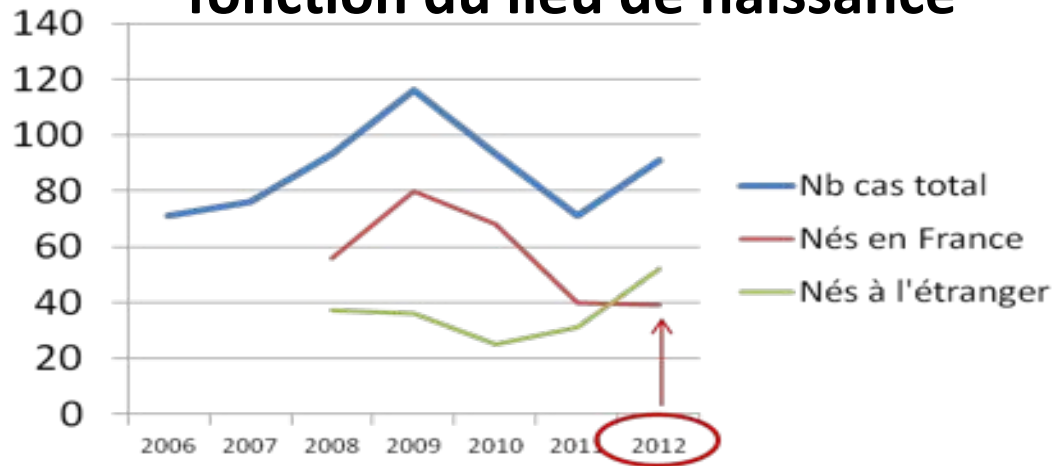
# Mesures d'isolement, en France 2013

1. **Toute suspicion de TB respiratoire doit-être isolée**
  - Difficultés lorsqu'on n'y croit peu (exemple, AEG isolée)
2. **Levée de l'isolement si examen microscopique (EM) nég.**
  - Si on n'y croit plus (diagnostic alternatif), *ou bien*
  - A J15 le patient s'est amélioré sous traitement (fièvre, toux), *ou bien*
  - Si les cultures sont négatives
    - **Maintien de l'isolement**, même si EM négatif, tant que la suspicion persiste
3. **Levée de l'isolement chez les patients avec EM initialement positif**
  - A J15 si le patient nettement amélioré et si EM devenu négatif
  - Les fameux 'BK morts' dans les crachats sont rares (< 25%)

**EN ILLE-ET-VILAINE**

# La tuberculose dans le 35

## Nombre de cas déclarés dans le 35 en fonction du lieu de naissance



### En 2012, dans le 35 :

- Sexe Ratio: H/F = 1,9
- Age médian = 37 ans [4 - 97]
- Délai apparition < 2 ans : 38%

### Incidence en 2012 :

- dans le 35 : 8,9/100 000
- en France : 7,7/100 000 en 2011

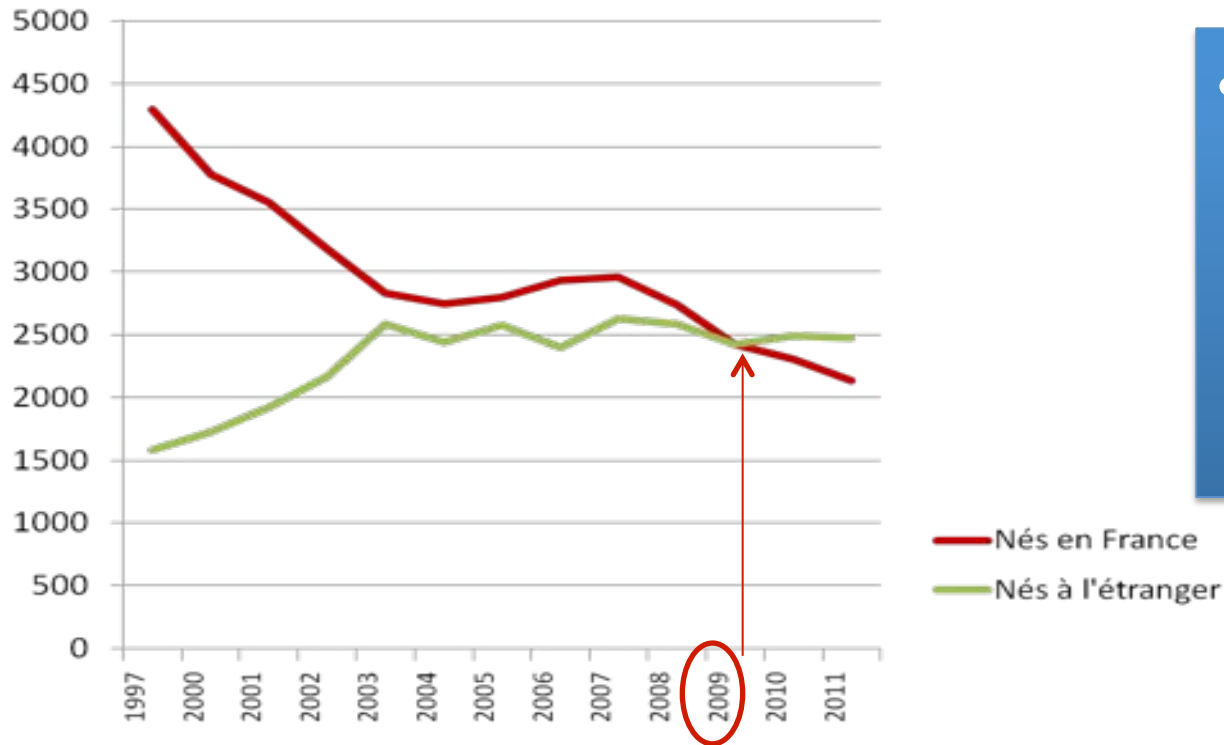
Invs, 2013

## En fonction du lieu de naissance :

- en 2012 = 57% nés à l'étranger : 33% Afrique, 12% Europe, 9% Asie  
 $\Rightarrow$  incidence :  $140/100\ 000h = \mathbf{x\ 16 / population\ générale}$
- en 2013, au 20/09/2013 : 49% nés à l'étranger

# Comparaison I. & V. / France

Nombre de cas déclarés en France en fonction du lieu de naissance depuis 1997



BEH 2002 à 2013

- **En France :**

- >50% nés à l'étranger

- « Concentrés » dans certaines régions : Ile de France = 68%, PACA, Alsace, Guyane

- < 50% partout ailleurs



# Problématique dans le 35

- **Contagiosité** : localisation respiratoire > 80%
- **Traitements complexes/sensibilité aux ATB** :
  - **MDR**
  - **XDR**
    - 16 cas en 2012 en France (14 Géorgiens) Jarlier, 2013
    - 50% mortalité à 3 ans Shah, JAMA 2008
- **2012** : 55 antibiogrammes disponibles (60%)
  - R pour 9 cas (16%)
    - 7 cas à 1 ttt de 1ère ligne, 1 MDR, 1 XDR
- **2013** : au 20/09/2013 : 26 antibiogrammes (40%)
  - R pour 4 cas (15%)
    - 1 cas à 1 ttt de 1ère ligne, 2 MDR, 1pré-XDR

**DANS L'EST...**

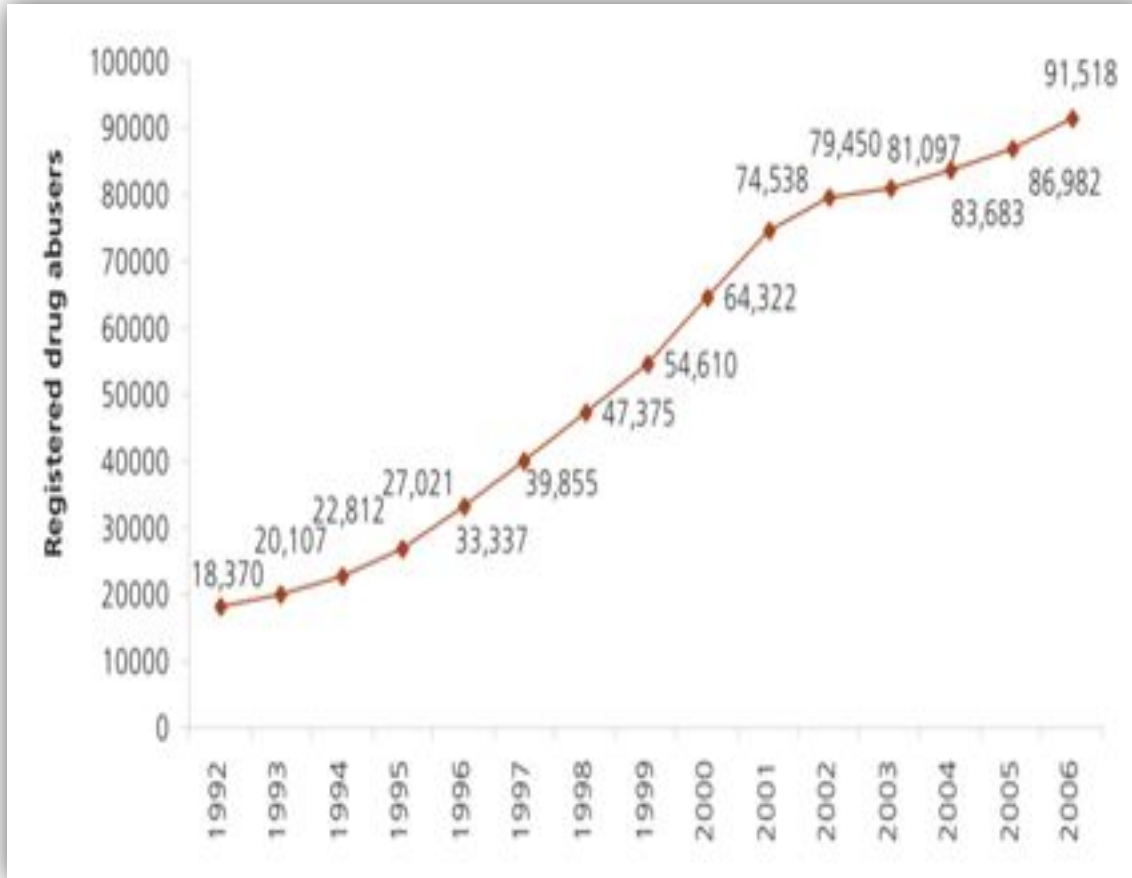






| <b>Country</b>                | <b>Popula-<br/>tion<br/>(mln)</b> | <b>GDP per<br/>capita<br/>(US\$)</b> | <b>Life<br/>expectancy<br/>at birth<br/>Male/ Fem<br/>Country<br/>comparison<br/>to the world</b> | <b>Infant<br/>Mortality<br/>1/1000</b> | <b>Death<br/>rate.<br/>1/1000</b> | <b>Birth<br/>rate.<br/>1/1000</b> |
|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Russian<br/>Federation</b> | <b>138.7</b>                      | <b>15 900</b>                        | <b>59.8/73.2<br/>161</b>                                                                          | <b>10.8</b>                            | <b>16.04</b>                      | <b>11.05</b>                      |
| <b>Ukraine</b>                | <b>45.1</b>                       | <b>6 700</b>                         | <b>62.8/74.8<br/>150</b>                                                                          | <b>8.54</b>                            | <b>15.74</b>                      | <b>9.62</b>                       |
| Azerbaijan                    | 8,4                               | 10 900                               | 63,2/72,0<br>157                                                                                  | 51,1                                   | 8,25                              | 17,8                              |
| Kazakhstan                    | 15,5                              | 12 700                               | 63,2/74,1<br>152                                                                                  | 24,15                                  | 9,38                              | 16,6                              |
| Kyrgyzstan                    | 5,6                               | 2 200                                | 66,0/74,2<br>147                                                                                  | 29,3                                   | 6,79                              | 23,7                              |
| Tajikistan                    | 7,6                               | 2 000                                | 63,0/69,3<br>164                                                                                  | 38,5                                   | 6,6                               | 26,3                              |
| Turkmenistan                  | 5,0                               | 7 500                                | 65,6/71,6<br>151                                                                                  | 42,3                                   | 6,2                               | 19,5                              |
| Uzbekistan                    | 28,1                              | 3 100                                | 69,5/75,7<br>125                                                                                  | 21,9                                   | 5,3                               | 17,4                              |
| <b>TOTAL</b>                  | <b>254.0</b>                      |                                      |                                                                                                   |                                        |                                   |                                   |

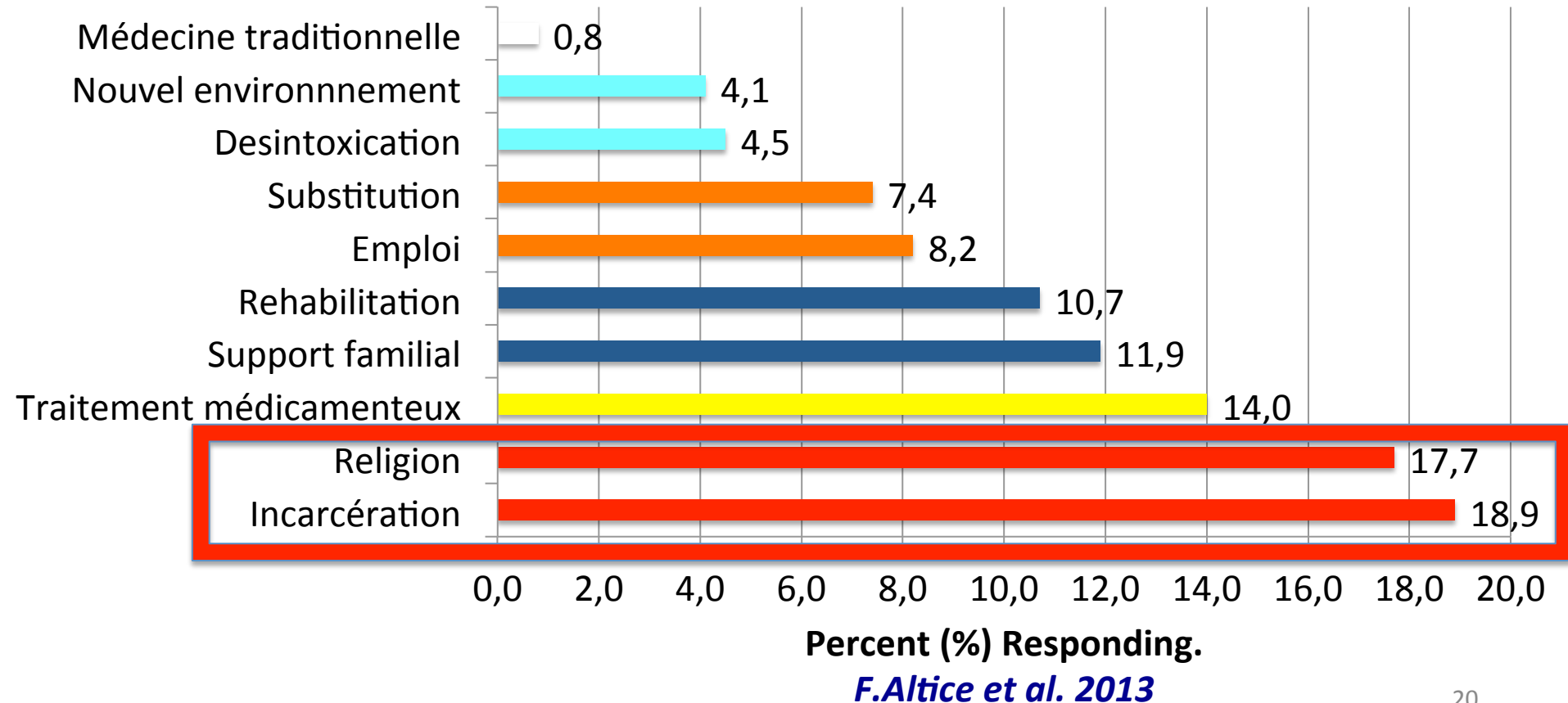
# Usage de drogue en Asie centrale



Actuellement en Russie

- 1.68 millions IVDU
- 1.64% de la population

# Opinion des soignants sur le meilleur moyen de prendre en charge les addictions (239 interviews)



# **TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE**

# Rationnel du traitement anti-BK

---

## **INH => bactéricide précoce majeur**

- 95% de l'inoculum balayé en 2 jours
- Bactéricidie dès 18 mg/j chez l'adulte (effet croissant jusqu'à 300 mg/j)

## **PZA => bactéricide, actif en milieux acide**

- Risque de rechute après 6 mois de traitement 22% -> 8%

## **RMP => bactéricide, actif sur bactéries à métabolisme ralenti**

- Risque de rechute après 6 mois de traitement 6% -> 3%

## **EMB => bactériostatique, intérêt seulement si souche INH-R**

- Stop si souche multi-S

# Traitement anti-BK 'dérivés'

---

## Si RMP inutilisable (tolérance)

=> 2 mois INH/EMB/PZA/MOX + 16 mois INH/EMB/MOX

## Si INH inutilisable (résistance ou tolérance)

=> 6 mois RMP/EMB/PZA

## Si PZA inutilisable

=> 2 mois INH/RMP/EMB + 7 mois INH/RMP

## Si EMB inutilisable

=> on s'en fout !

# Rationnel du traitement anti-BK

## Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (2002-2003)

| Antibiotiques      | Activité sur les bacilles                                      |                                                      |                                                           | Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible | Apport dans le traitement                               |
|--------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                    | À multiplication active (caverne)<br>~10 <sup>8</sup> bacilles | À multiplication lente                               |                                                           |                                                                    |                                                         |
|                    |                                                                | À pH acide (macrophage)<br>~10 <sup>5</sup> bacilles | À pH neutre (foyers caséeux)<br>~10 <sup>5</sup> bacilles |                                                                    |                                                         |
| Isoniazide (INH)   | ++                                                             | +                                                    | 0                                                         | 10 <sup>-6</sup>                                                   | Antibiotique le plus rapidement bactéricide             |
| Rifampicine (RMP)  | ++                                                             | +                                                    | +                                                         | 10 <sup>-7</sup>                                                   | 18 mois -> 9 mois                                       |
| Pyrazinamide (PZA) | 0                                                              | ++                                                   | 0                                                         | > 10 <sup>-5</sup>                                                 | 9 mois -> 6 mois                                        |
| Éthambutol (EMB)   | ±                                                              | ±                                                    | 0                                                         | 10 <sup>-6</sup>                                                   | Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH |

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

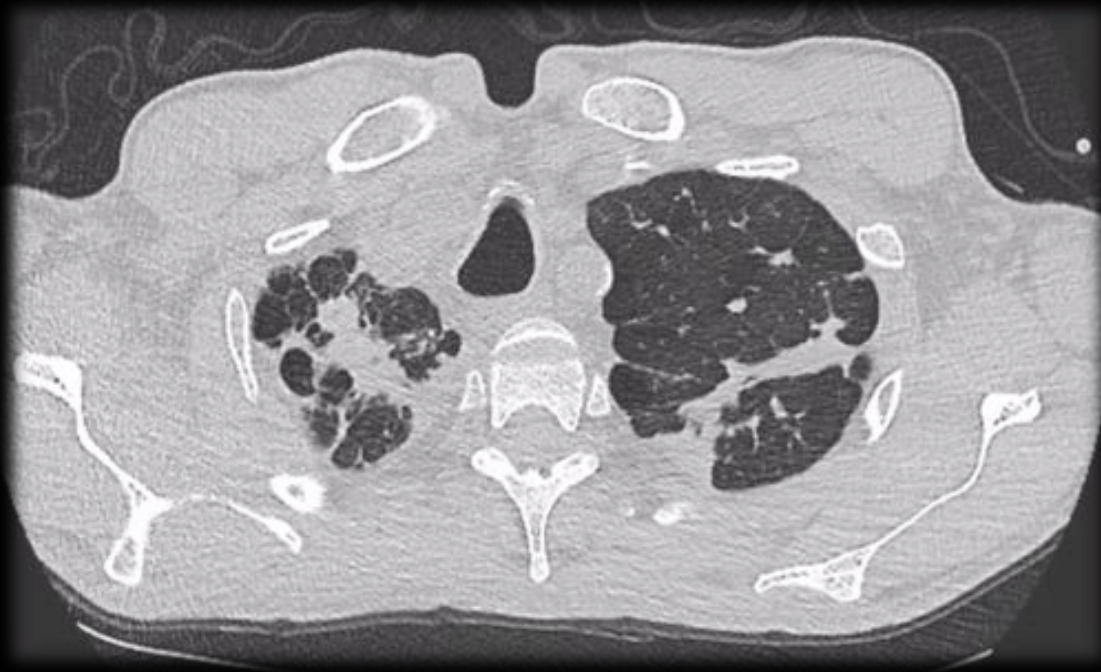


# **TUBERCULOSE MDR ET XDR**

# MDR et XDR

- Tuberculose multi-résistante (MDR-TB)
  - Résistance INH et RMP
  - +/- autres antibiotiques
- Tuberculose ultra-résistante (XDR-TB)
  - MDR-TB
  - Et résistance aux FQ
  - Et résistance à un injectable de seconde ligne (amikacine, kanamycine, et/ou capréomycine)

# TDM Thorax 27/08/2013



# TDM Thorax 27/08/2013



# TDM Thorax 27/08/2013



# Proportion de MDR 'primaires' dans le Monde



Figure: Distribution of multidrug-resistant tuberculosis among new cases, 1994-2007



# Principe de traitement des TB MDR (OMS, 2013)

*Panel 2: Principles underlying the treatment of multidrug-resistant tuberculosis adapted from WHO guidelines*

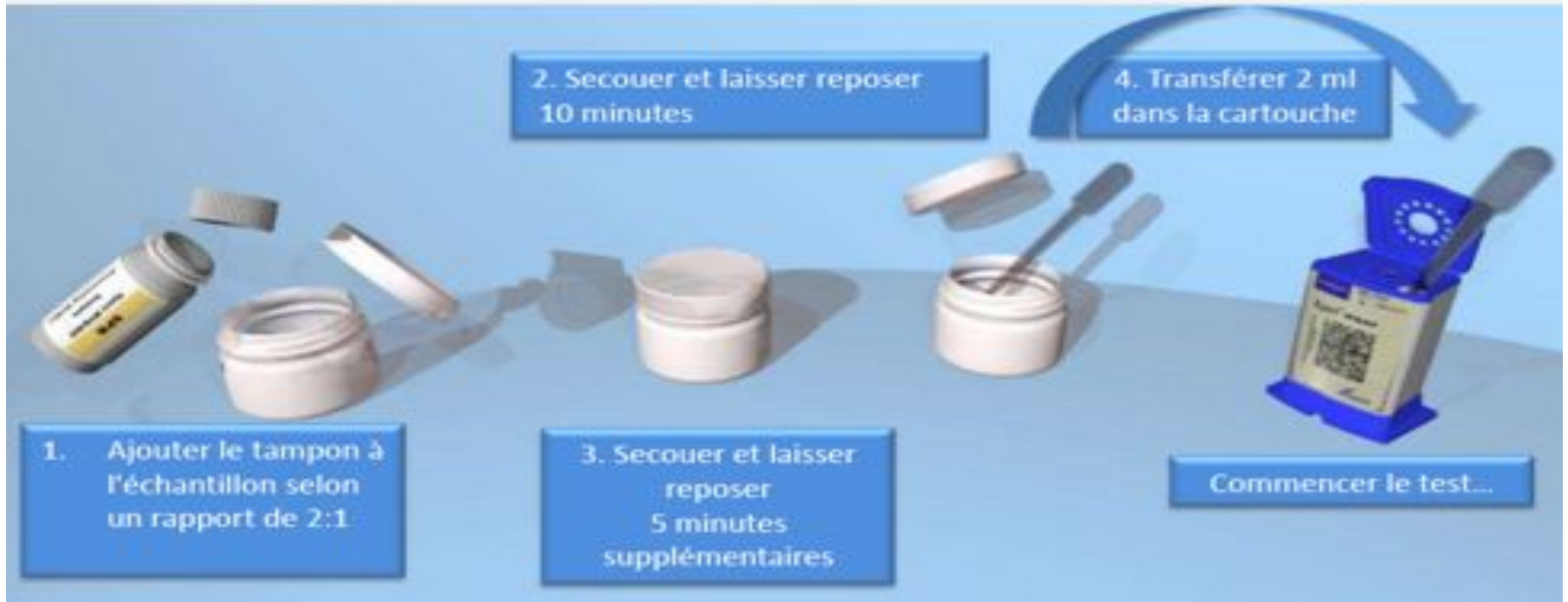
## **Number of drugs**

Treatment regimens should consist of at least four drugs with either certain, or almost certain, effectiveness. Often more than four drugs are started if the susceptibility pattern is unknown or questionable.

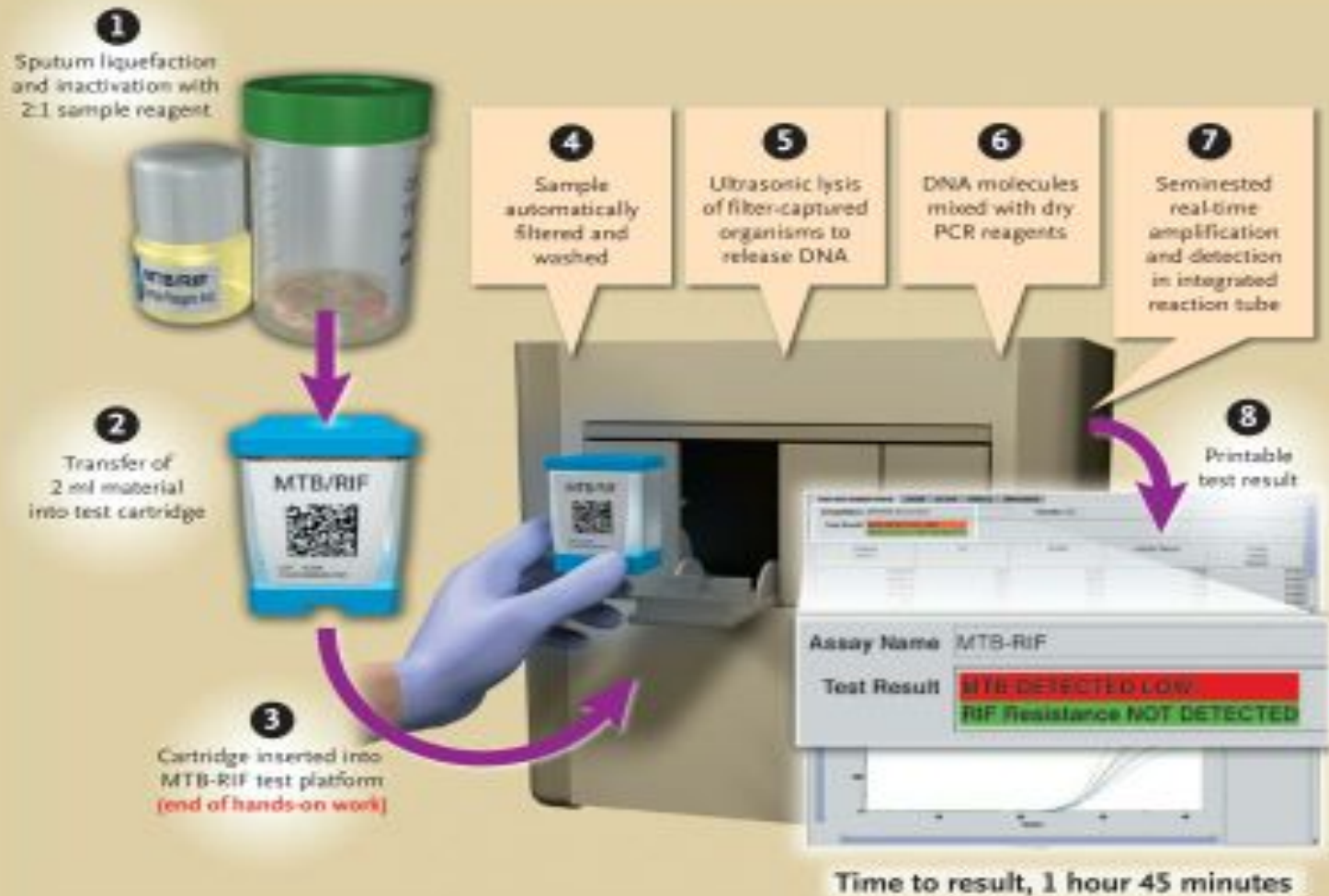
**L'AVENIR...?**



# Méthodologie : Cepheid Xpert MTB/RIF



Inactivation : réduction charge bacillaire 6 à 8 log<sub>10</sub> UFC (Banada, JCM 2010)

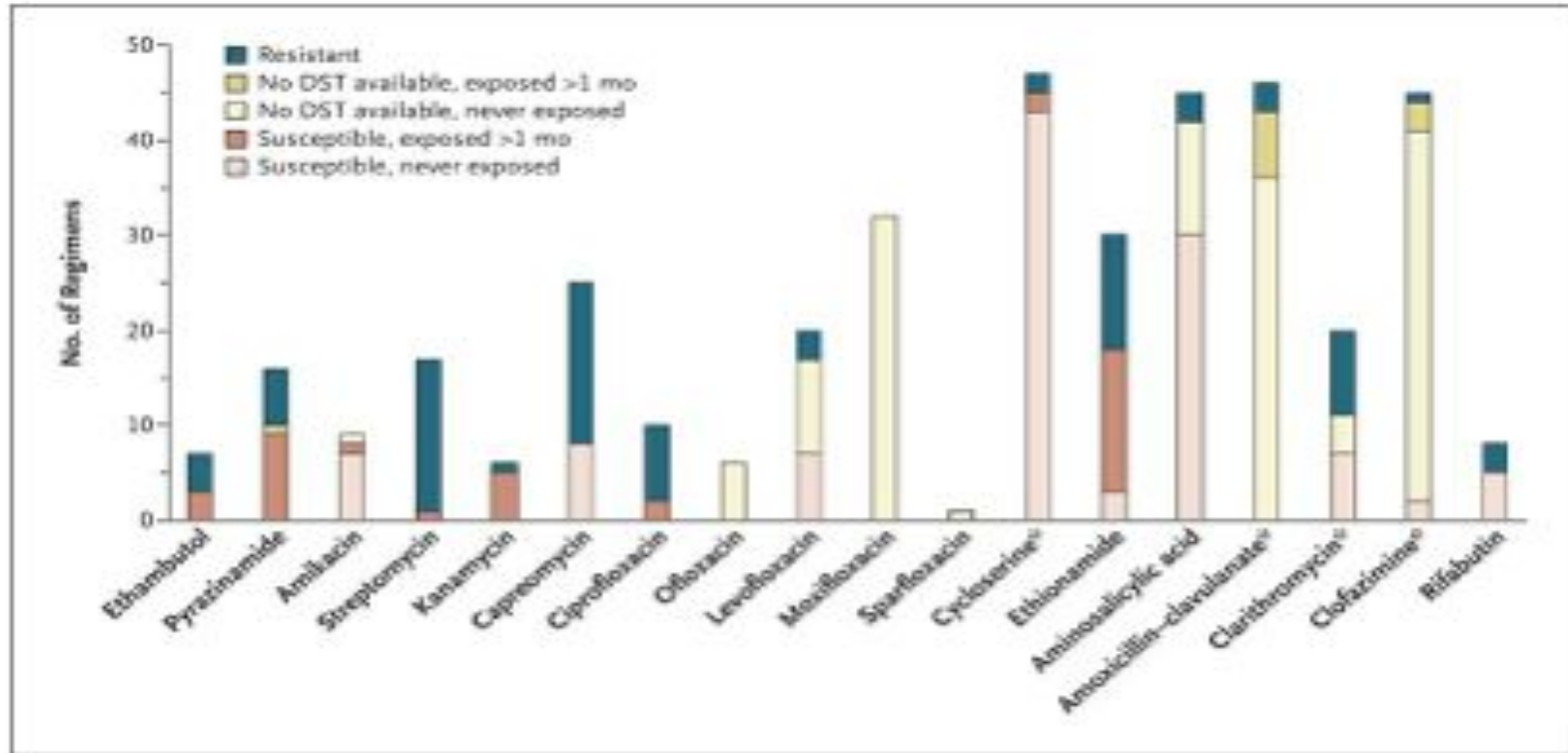


Résultat en 2 heures !

# L'avenir... ?

| Trial or Investigational Drug                     | Description                                                                                                                                                                                            | Comments                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Treatment of drug-sensitive active disease</b> |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| REMOx                                             | Standard 6-mo regimen vs. two 4-mo regimens including moxifloxacin                                                                                                                                     | Results in 2014 have potential to shorten standard therapy to 4 mo                                                                                                                                                                                                                                                 |
| OFLOTUB III                                       | Standard 6-mo regimen vs. 4-mo regimen including gatifloxacin                                                                                                                                          | Results by mid-2013 have potential to shorten standard therapy to 4 mo                                                                                                                                                                                                                                             |
| RIFAQUIN                                          | Two experimental groups in which moxifloxacin is substituted for ethambutol for 2 mo, followed by moxifloxacin plus rifapentine twice weekly for 2 mo or moxifloxacin plus rifapentine weekly for 4 mo | Results expected by mid-2013                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Multiple trials                                   | Increased doses of rifampin and rifapentine                                                                                                                                                            | Higher doses of rifamycins may permit shorter regimens with standard drugs                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Treatment of drug-resistant active disease</b> |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Bedaquiline (TMC207)                              | Background therapy for multidrug-resistant disease plus bedaquiline                                                                                                                                    | Mycobacterial ATP synthase inhibitor shown to improve sputum conversion at 8 wk; also to be studied in new regimens for drug-sensitive tuberculosis                                                                                                                                                                |
| Delamanid (OPC-67683)                             | Background therapy for multidrug-resistant disease plus delamanid                                                                                                                                      | A nitroimidazole with activity against replicating bacilli through inhibition of mycolic acid synthesis; active against nonreplicating bacilli through generation of reactive nitrogen intermediates; shown to improve sputum-culture conversion at 8 wk                                                           |
| PA-824                                            | PA-824 combined with moxifloxacin and pyrazinamide is being studied in a phase 2b trial (8 wk) for treatment of drug-sensitive and drug-resistant disease                                              | A nitroimidazole with the same mechanism of action as delamanid; when combined with moxifloxacin and pyrazinamide, has high bactericidal activity at 14 days, suggesting promise for treatment of sensitive and resistant disease                                                                                  |
| Linezolid                                         | Background therapy plus linezolid added immediately or 2 mo later in patients with extensively drug-resistant disease                                                                                  | A marketed oxazolidinone that improved sputum-culture conversion at 4 mo in a group receiving immediate versus delayed linezolid; for both linezolid regimens, 89% of patients had sputum-culture conversion on solid medium by 6 mo; high rate of peripheral neuropathy, including some cases of optic neuropathy |
| Sutezolid                                         | Dose-ranging phase 2a trial completed                                                                                                                                                                  | Analogue of linezolid that may have improved activity                                                                                                                                                                                                                                                              |
| AZO 5847                                          | Phase 2a trial under way                                                                                                                                                                               | More highly modified oxazolidinone                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| SQ109                                             | Phase 2a trial completed; phase 2b combination trials to begin early in 2013                                                                                                                           | An ethylenediamine-based compound that is structurally related to ethambutol but has an entirely different mechanism of action                                                                                                                                                                                     |

## Use of Antituberculosis Agents in 48 Individualized Treatment Regimens for MDR Tuberculosis, Drug-Susceptibility Testing, and Prior Exposure to a Particular Agent



Mitnick CD et al. N Engl J Med 2008;359:563-574



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

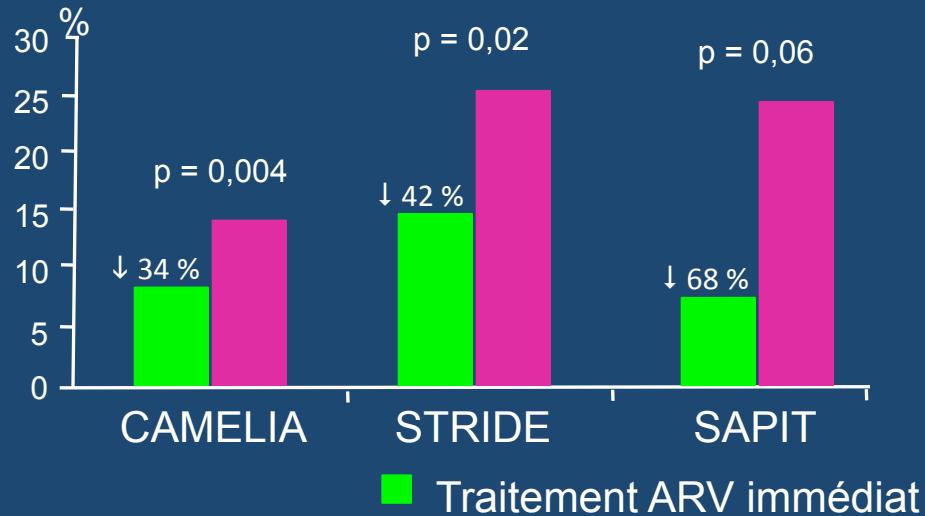
**ET LE VIH DANS TOUT CELA ?**

# Particularité par rapport au VIH

- Interactions médicamenteuses ++
  - Avec la rifampicine
  - Avec les antiprotéases (norvir® ++)
- Timing d'introduction du traitement ARV par rapport au traitement anti-TB
  - Pas trop tôt, pas trop tard...

# Quand débiter les ARV après le début des anti-tuberculose ?

Décès dans l'essai CAMELIA (75 % des patients avec  $CD4 < 50/mm^3$ ) et sida ou décès chez les patients avec  $CD4 < 50/mm^3$  dans STRIDE et SAPIT

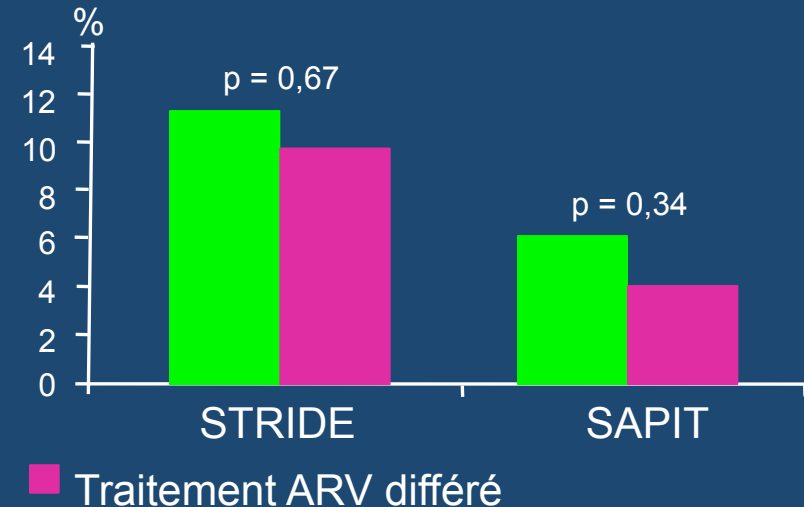


CAMELIA : J15 vs J60

STRIDE: J10 vs J70

SAPIT: J8 vs 95

Décès ou sida chez les patients avec  $CD4 > 50/mm^3$  dans STRIDE et SAPIT



**MERCI !**