

TUBERCULOSE

Nouveautés 2009

Dr Grégoire Gex

Rencontres Genevoises de Pneumologie

Avril 2010

Introduction

- 6044 articles dans PubMed avec Tuberculose dans titre en 2009
- **Stratégie de recherche :**
 - Sélections JournalWatch + BMJ Updates
 - Entre septembre 2008 et mars 2010
 - « Tuberculo* » ou « mycobact* » dans titre ou abstract
 - +
 - « related articles » dans Pubmed pour les articles importants de 2009

→ 75 articles

Introduction - Plan

- Epidémiologie
 - 5 questions
- Diagnostic
 - 3 questions
- Traitement
 - 4 questions
- Situation locale

TUBERCULOSE

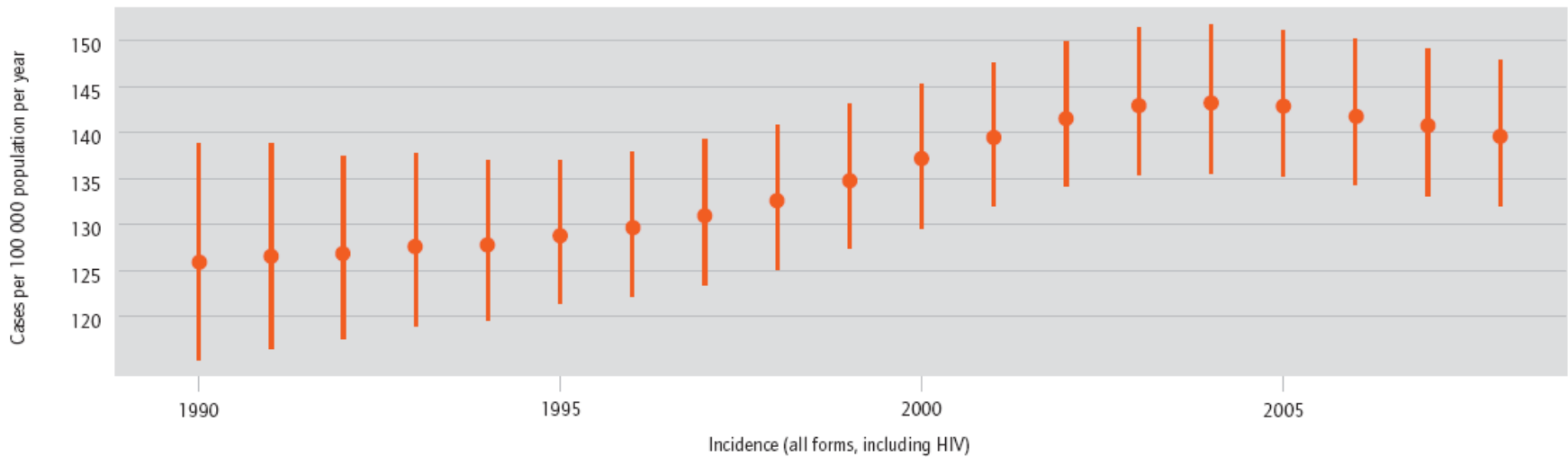
Nouveautés 2009

Epidémiologie

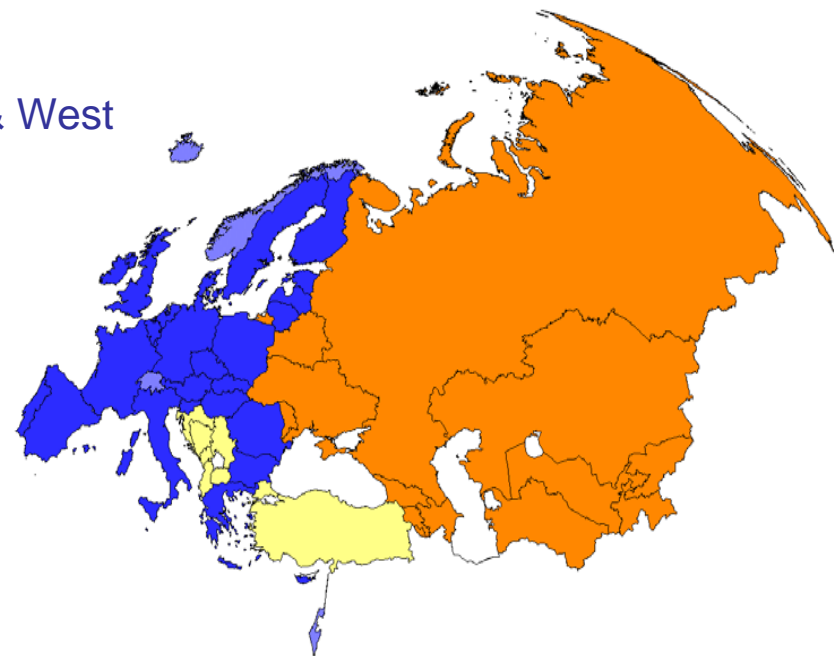
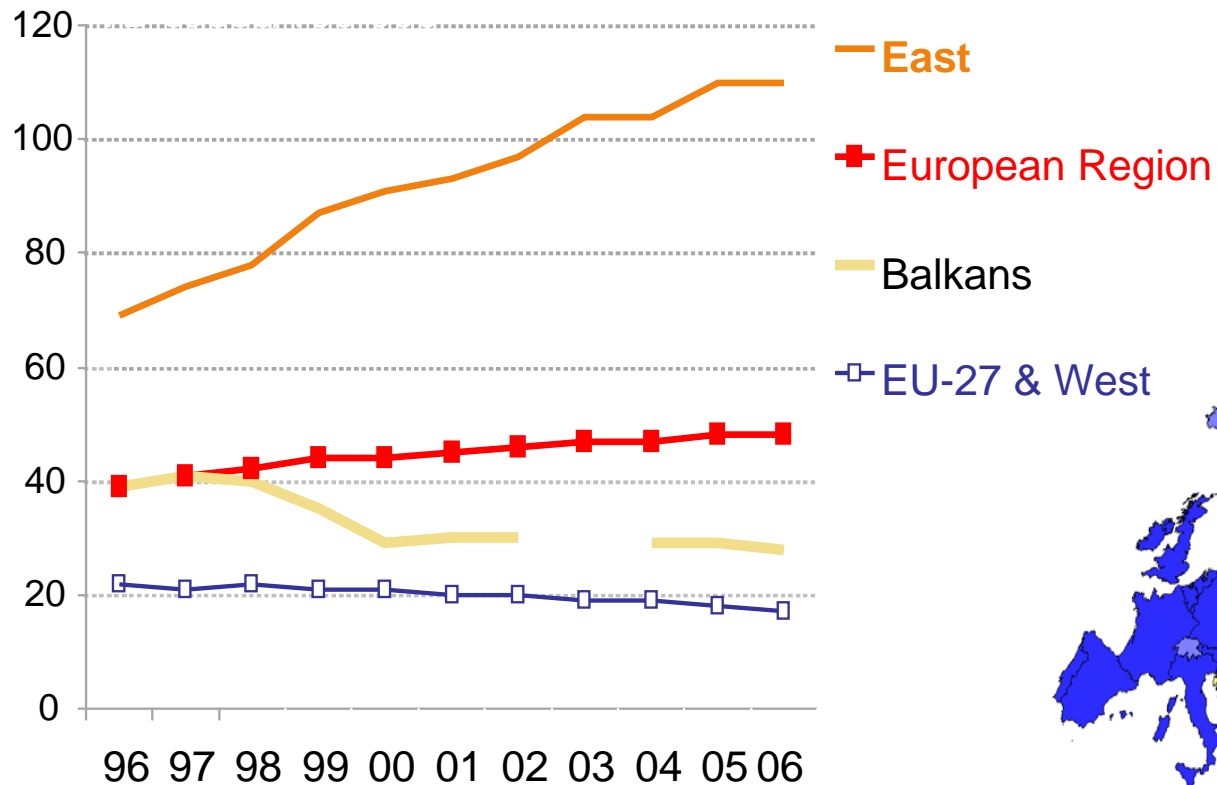
1) Y a-t-il une recrudescence de TB ?

Incidence mondiale

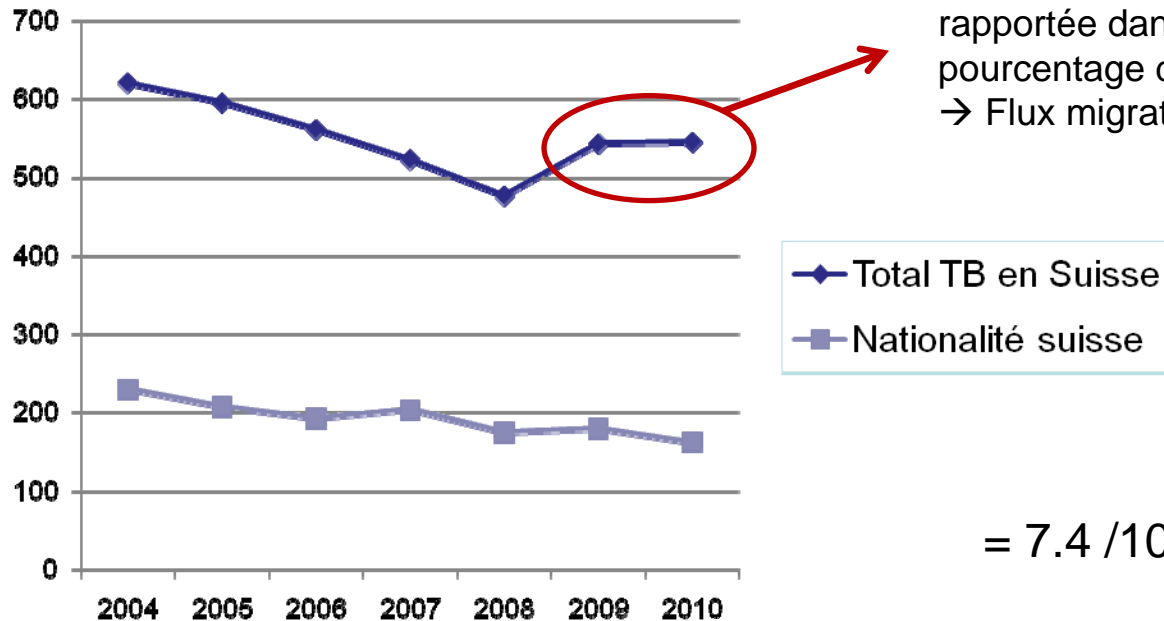
Estimation de l'OMS - 1990-2008



Taux de notification dans la région Europe OMS



Incidence en Suisse



Légère augmentation également rapportée dans d'autres pays à haut pourcentage de TB d'origine étrangère
→ Flux migratoires

= 7.4 /100'000

- La TB semble diminuer dans le monde
- Elle augmente clairement en ex-URSS
- Elle pourrait augmenter légèrement en Suisse



TUBERCULOSE

Nouveautés 2009

Epidémiologie

2) Quelle est l'épidémiologie des résistances ?

Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002–07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance

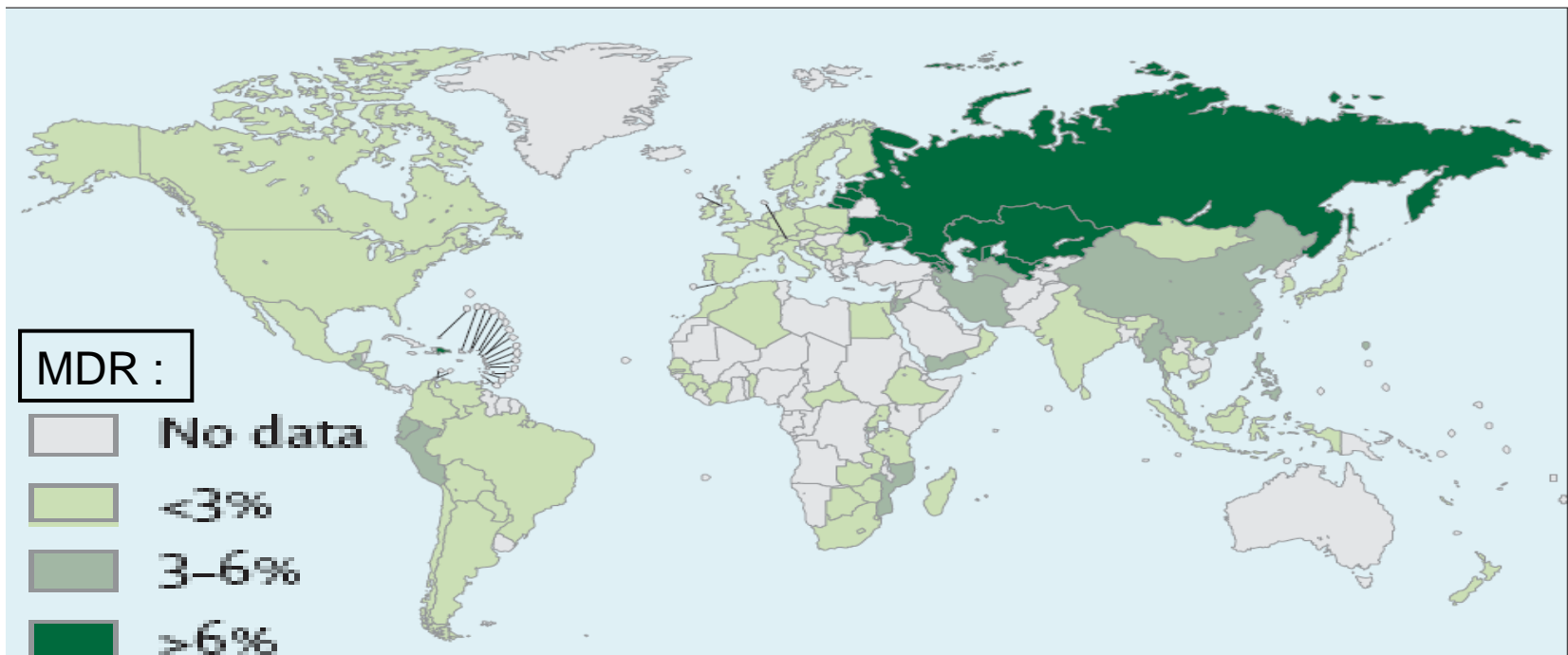
*Abigail Wright, Matteo Zignol, Armand Van Deun, Dennis Falzon, Sabine Ruesch Gerdes, Knut Feldman, Sven Hoffner, Francis Drobniowski, Lucia Barrera, Dick van Soolingen, Fadila Boulabhal, CN Paramasivan, Kai Man Kam, Satoshi Mitarai, Paul Nunn, Mario Raviglione, for the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance**

- Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance, soutenu par le gouvernement américain et Lilly
- 83 pays répartis diffusément
- Données de 90 726 patients avec TB entre 2002 et 2007
- Fiabilité des antibiogrammes assurée par des labo de références supranationaux



Résultats globaux

- **Résist. INH** (nouv. cas) : 6.7% (TB déjà traitée : 11,7%)
- **MDR** (nouv. cas) : 1,6% (tous les cas : 2.4%)
- **XDR** (nouv. cas) : 8.0 % des MDR (données de 37 pays)



20% env. en ex-URSS

Wright, Lancet 2009; 373: 1861–73

Tendances

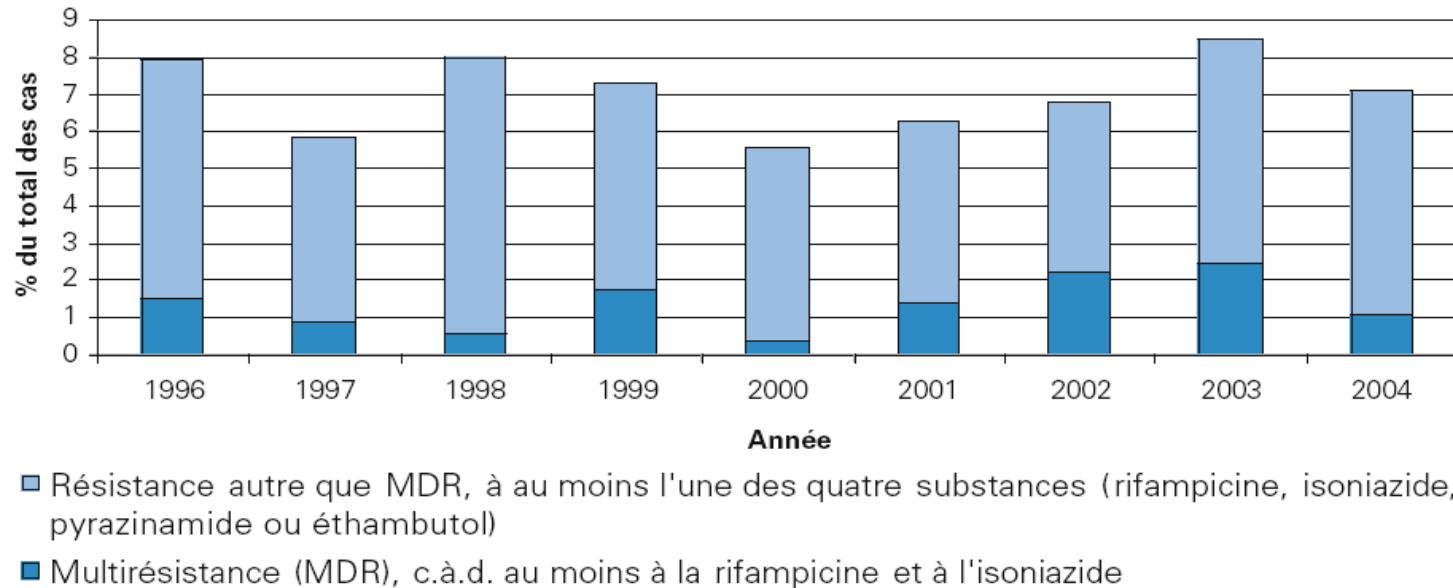
- Tendances du taux de MDR :
 - stable dans les plupart des régions
 - Diminution aux USA et Hong Kong

MAIS :

- Augmentation en Russie, Pérou et Corée du Sud



Résistances en Suisse



- Le taux de MDR est globalement $< 5\%$ dans le monde, mais...
- L'ex-URSS rapporte 20% de MDR, avec un grand potentiel de propagation !

TUBERCULOSE

Nouveautés 2009

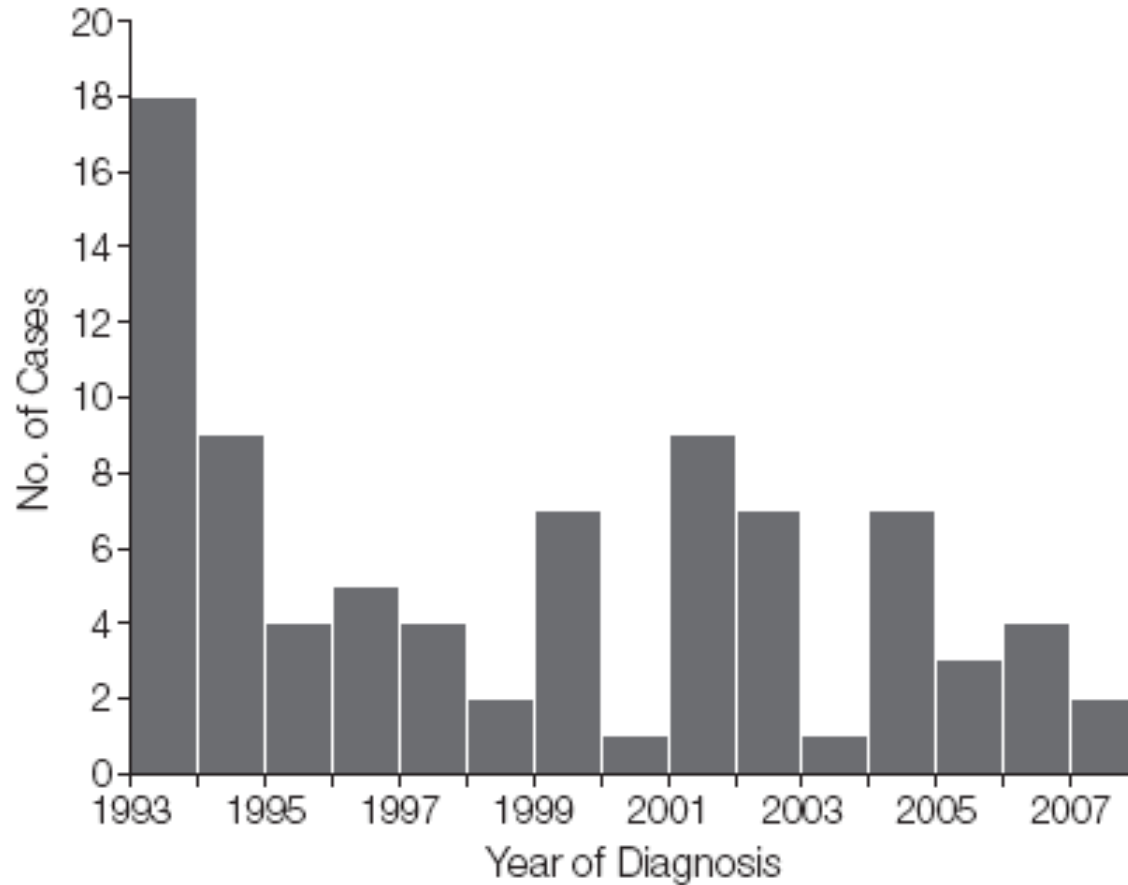
Epidémiologie

3) Que sait-on des XDR ?

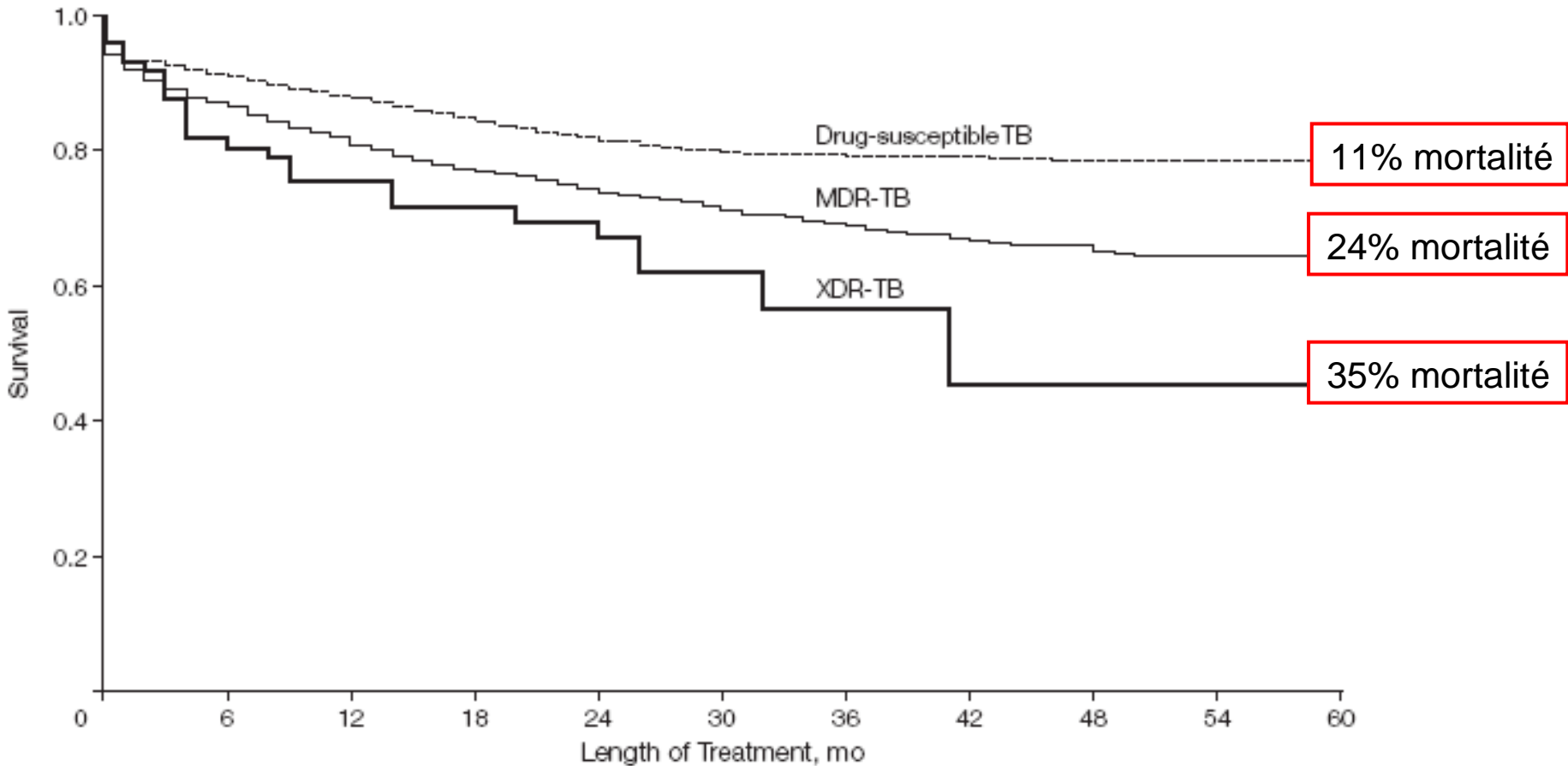
Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the United States, 1993-2007

- Définition XDR : résistance à INH, RIF, une fluoroquinolone et un agent injectable de 2^e ligne
- Données de surveillance nationale US de 1993 à 2007
- 201'399 TB avec antibiogramme

Nombre XDR - USA 1993-2007



Survie - USA 1993-2005



Et dans le monde ?

XDR-TB Findings:

- 58 countries reported at least one case of XDR-TB as of March 2010
- Representative data from 46 countries
- 5.4% of MDR-TB cases have XDR-TB

There are thought to be 25,000 cases of XDR-TB emerging every year

Countries reporting XDR-TB as of March 2010



- Quasi anecdotique en occident, mais...
- Réel problème en ex-URSS, Chine et Inde.

TUBERCULOSE

Nouveautés 2009

Epidémiologie

- 4) Une monothérapie de quinolones prescrite à une TB crée-t-elle des résistances ?



Empirical Treatment of Community-Acquired Pneumonia and the Development of Fluoroquinolone-Resistant Tuberculosis

Richard Long,¹ Huey Chong,³ Vernon Hoepfner,⁵ Hareishun Shanmuganathan,⁶ Kinga Kowalewska-Grochowska,⁴ Cary Shandro,⁴ Jure Manfreda,⁷ Ambikaipakan Senthilselvan,² Abeer Elzainy,¹ and Thomas Marrie¹

- **Inclusion** : Cas de tuberculose parmi les patients canadiens ayant une couverture assécurologique fédérale permettant de connaître les prescriptions médicamenteuses
- Identification des cas ayant reçu des quinolones dans les 6 mois précédant le diagnostic de TB
- Recherche de résistances aux quinolones

Résultats

- 428 cas de TB
- 74 cas avec quinolones dans les 6 mois avant TB (17%)
(2/3 dans les 3 mois)
- 3 cas de résistances aux quinolones (tous avec plrs prescriptions de quinolones (3/20))
- 0 cas de résistances dans 74 cas matchés sans quinolones

→ les quinolones sur une TB non diagnostiquée n'induiraient que rarement des résistances

TUBERCULOSE

Nouveautés 2009

Epidémiologie

5) A quel point les patients abacillaires sont-ils contagieux ?

Tuberculosis Transmission by Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis in a Large Cohort in The Netherlands

Alma Tostmann,^{1,2} Sandra V. Kik,^{3,4} Nico A. Kalisvaart,³ Maruschka M. Sebek,³ Suzanne Verver,^{3,4} Martin J. Boeree,^{1,2} and Dick van Soolingen⁵

- Inclusion : tous les patients hollandais avec culture positive pour TB entre 1996 et 2004 (N=1285)
- Génotypage systématique des mycobactéries à la recherche de clusters de souches identiques
- Le 1^e cas de chaque cluster est considéré comme cas-index ayant contaminé les autres cas du cluster

Résultats

- 1285 TB avec culture positive
- 394 clusters de souches identiques
- 12.6 % des cas ont été infectés par un cas-index non-bacillaire.
- La contagiosité des patients abacillaires est de 25% par rapport aux patients bacillaires.

→ les patients abacillaires sont moins contagieux, mais tout de même responsables de 1/8 des TB

TUBERCULOSE

Nouveautés 2009

Diagnostic

- 6) Est-ce que la bronchoscopie est utile en cas d'expectorations négatives à l'examen direct ?

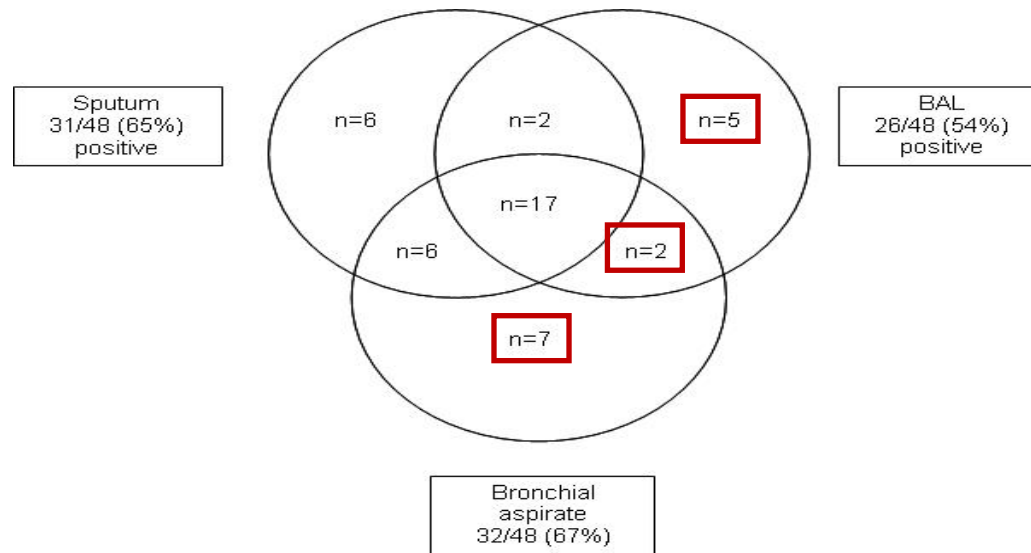
Clinical presentation, demographics and outcome of Tuberculosis (TB) in a low incidence area: a 4-year study in Geneva, Switzerland

Omar Kherad*¹, François R Herrmann², Jean-Pierre Zellweger³,
Thierry Rochat⁴ and Jean-Paul Janssens⁴

- 252 cas de TB à Genève entre 1999 et 2003 analysés rétrospectivement
- 158 cas de TB pulmonaire
- 72 bronchoscopies :
 - 24 pour impossibilité à obtenir expectorations
 - 48 pour expectorations négatives à l'examen direct

Rendement bronchoscopie chez abacillaires

- BAAR dans les prélèvements bronchoscopiques : 12/48 (25%)
- Cultures :



- Obtention d'un diagnostic rapide dans 25% des cas (BAAR à la broncho)
- Culture positive uniquement à la broncho : 14/48 cas (29%)

TUBERCULOSE

Nouveautés 2009

Diagnostic

- 7) Est-ce qu'on peut améliorer le diagnostic par un IGRA dans le LBA ?



Bronchoalveolar Lavage Enzyme-linked Immunospot for a Rapid Diagnosis of Tuberculosis

A Tuberculosis Network European Trialsgroup Study

Claudia Jafari¹, Steven Thijsen², Giovanni Sotgiu³, Delia Goletti⁴, José Antonio Domínguez Benítez⁵, Monica Losi⁶, Ralf Eberhardt⁷, Detlef Kirsten⁸, Barbara Kalsdorf¹, Aik Bossink⁹, Irene Latorre⁵, Giovanni B. Migliori¹⁰, Alan Strassburg¹, Susanne Winteroll⁷, Ulf Greinert¹, Luca Richeldi⁶, Martin Ernst¹¹, and Christoph Lange¹, for the Tuberculosis Network European Trialsgroup*

- 7 centres européens
- 347 patients avec suspicion de TB active
et

examen direct 3x négatif ou impossibilité
d'obtenir des expectorations



Résultats

Parameter	Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value
Blood ELISpot (n = 316)	0.92	0.48	0.34	0.95
BAL ELISpot (n = 316)	0.91	0.79	0.55	0.97
TST (n = 146)	0.65	0.81	0.58	0.85
NAAT (n = 248)	0.29	0.97	0.73	0.82

Rem : ELISpot indéterminé dans 9,2% des cas

→ IGRA dans LBA est peu spécifique de la TB active mais peut aider à l'exclure

TUBERCULOSE

Nouveautés 2009

Diagnostic

8) Est-ce que la PCR est utile ?



Performance of Nucleic Acid Amplification Tests for Diagnosis of Tuberculosis in a Large Urban Setting

Fabienne Laraque,^{1,a} Anne Griggs,^{2,a} Meredith Slopen,^{1,a} and Sonal S. Munsiff^{3,a}

¹Bureau of Tuberculosis Control, New York City Department of Health of Mental Hygiene, New York, New York; and ²Public Health Prevention Service Program, Office of Workforce and Career Development, and ³Division of Tuberculosis Elimination, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

- Etude rétrospective de toutes les suspicions de TB du registre de l'état de New York entre 2000 et 2004.
- Expectorations de 16'511 patients suspects de TB
- 5'777 tuberculoses avérées (35%)
- 2'418 patients testés par NAAT (15%)
(essentiellement MTD test (Gen-Probe), le seul test approuvé par la FDA pour les patients bacillaire ET non-bacillaires)

Performance NAAT

Type of patient, performance measure	(n = 2418)
All patients	
Sensitivity, %	92.4
Specificity, %	97.3
PPV, %	98.1
NPV, %	89.5
Smear + Patients whose specimens tested positive for AFB on smear ^a	n=2241 (93%)
Sensitivity, %	94.3
Specificity, %	98.1
PPV, %	98.7
NPV, %	92.0
Smear - Patients whose specimens tested negative for AFB on smear ^b	n=170 (7%)
	(62% TB !)
Sensitivity, %	70.8
Specificity, %	85.9
PPV, %	89.3
NPV, %	64.0

- PCR performante pour les patients bacillaires
- PCR peu discriminative pour les abacillaires

TUBERCULOSE

Nouveautés 2009

Traitement

9) La moxifloxacine peut-elle remplacer l'INH ?

Substitution of Moxifloxacin for Isoniazid during Intensive Phase Treatment of Pulmonary Tuberculosis

Susan E. Dorman¹, John L. Johnson², Stefan Goldberg³, Grace Muzanye⁴, Nesri Padayatchi⁵, Lorna Bozeman³, Charles M. Heilig³, John Bernardo⁶, Shurjeel Choudhri⁷, Jacques H. Grosset¹, Elizabeth Guy⁸, Priya Guyadeen⁹, Maria Corazon Leus¹⁰, Gina Maltas¹, Dick Menzies¹¹, Eric L. Nuermberger¹, Margarita Villarino³, Andrew Vernon³, Richard E. Chaisson¹, and the Tuberculosis Trials Consortium*

- 26 centres essentiellement aux USA et en Afrique
- 328 patients avec TB bacillaire :
 - pas d'antécédent de traitement
 - Pas de résistances
 - 65% en Afrique
 - 11% HIV
 - 76% cavitaire
- Randomisés en double aveugle :
 - DOT **Moxifloxacin** 400mg versus **INH** 300mg 5j/7 pendant 8 semaines + RIF, PZA et EMB
- Outcome primaire : culture négative à 8 semaines

Moxifloxacin vs INH

TABLE 5. ADVERSE EVENTS REPORTED WITHIN 70 DAYS AFTER FIRST STUDY DRUG DOSE (UNLESS OTHERWISE SPECIFIED) IN PARTICIPANTS WHO RECEIVED AT LEAST ONE DOSE OF STUDY TREATMENT. HEPATITIS (AST \geq 3 TIMES ULN) AND SYMPTOMS REPORTED DURING STUDY PHASE FOLLOW-UP VISITS

Adverse Event or Symptom	Isoniazid n (%)	Moxifloxacin n (%)	Relative Risk (95% CI)	P Value*
n	205	214		
Study drugs permanently discontinued	22 (10.7)	31 (14.5)	1.35 (0.81, 2.25)	0.25
Any SAE	8 (3.9)	9 (4.2)	1.08 (0.42, 2.74)	0.88
SAE attributed to study treatment	2 (1.0) [†]	3 (1.4) [‡]	1.44 (0.24, 8.51)	1.00
Death during intensive phase treatment	0 (0)	3 (1.4)		0.25
Death anytime during TB treatment	4 (2.0)	3 (1.4)	0.72 (0.16, 3.17)	0.72
Grade 3 or greater toxicity	39 (19.0)	32 (15.0)	0.79 (0.51, 1.20)	0.27
Hepatitis (AST: 3 times ULN)	7 (3.4)	7 (3.3)	0.96 (0.34, 2.68)	0.93
Nausea	24 (11.7)	42 (19.6)	1.68 (1.05, 2.66)	0.03
Vomiting	20 (9.8)	22 (10.3)	1.05 (0.59, 1.87)	0.86
Diarrhea	12 (5.9)	17 (7.9)	1.36 (0.66, 2.77)	0.40
Rash	23 (11.2)	23 (10.8)	0.86 (0.53, 1.65)	0.88
Dizziness	19 (9.3)	30 (14.0)	1.51 (0.88, 2.60)	0.13
Joint pain or discomfort	61 (29.8)	68 (31.8)	1.07 (0.80, 1.42)	0.65

Definition of abbreviations: AST: aspartate aminotransferase; CI = confidence interval; SAE: serious adverse event; ULN = upper limit of normal for the testing laboratory.

Moxifloxacin vs INH

TABLE 4. FINAL MULTIVARIATE LOGISTIC REGRESSION MODEL FOR SPUTUM CULTURE NEGATIVITY AT COMPLETION OF 8 WEEKS OF TREATMENT IN THE PROTOCOL CORRECT ANALYSIS GROUP

Characteristic	OR	95% CI	P Value
Moxifloxacin vs. Isoniazid	1.30	0.80, 2.12	0.29

→ La moxifloxacin pourrait être une alternative adéquate en cas d'intolérance ou de résistance à l'INH

TUBERCULOSE

Nouveautés 2009

Traitement

10) Comment traiter les co-infections TB-HIV ?



Nouveaux guidelines

- Publication en 2009 de 3 guidelines abordant le ttt de la co-infection HIV-TB :
 - **OMS** :
 - Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent, OMS Novembre 2009
 - **NHHS** (Department of Health and Human Services, USA) :
 - Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009; 1-161.
 - **CDC, NIH et HIV Medicine Association of the IDSA** :
 - Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-4):1-207



QUAND commencer le ttt anti-HIV en cas de TB active ?

- Résultats préliminaires d'études en cours sur le début précoce de la HAART (dont étude SAPIT) :
 - Diminution de la morbidité/mortalité associée à la TB ou d'autres infections opportunistes (surtout si CD4 très bas)
 - Augmentation probable de l'incidence d'IRIS, mais peu significative cliniquement.
 - peu de données pour patients avec CD4 > 350 cell./mm³

QUAND commencer le ttt anti-HIV en cas de TB active ?

- **Guidelines OMS :**

- Traitement anti-retroviral (ART) dès que possible après ttt TB.
- Incertitude pour CD4 est > 350 cellules/mm³.

- **Autres guidelines :**

- Timing optimal inconnu
- Certains experts proposent (BII) :
 - CD4 <100 : ART après 2 semaines de ttt TB
 - CD4 100–200 : ART juste après les 2 mois de quadrithérapie
 - CD4 >200 : ART pendant la phase de maintenance , après 2 mois
 - CD4>350 : ART après la fin du ttt TB
- Monitoring régulier des CD4 : débiter ttt anti-HIV rapidement si progression HIV

Co-infection HIV –TB : interactions médicamenteuses

- Les ART de 1^e ligne actuels (comprenant l'efavirenz (1^e choix, Stocrin ®) ou la nevirapine, Viramune®) peuvent être utilisés sans adaptation de la quadrithérapie
- La rifampicine peut diminuer les taux d'efavirenz et de nevirapine, mais apparemment sans altération de l'effet clinique. Un dosage de l'efavirenz peut être réalisé par précaution.

TUBERCULOSE

Nouveautés 2009

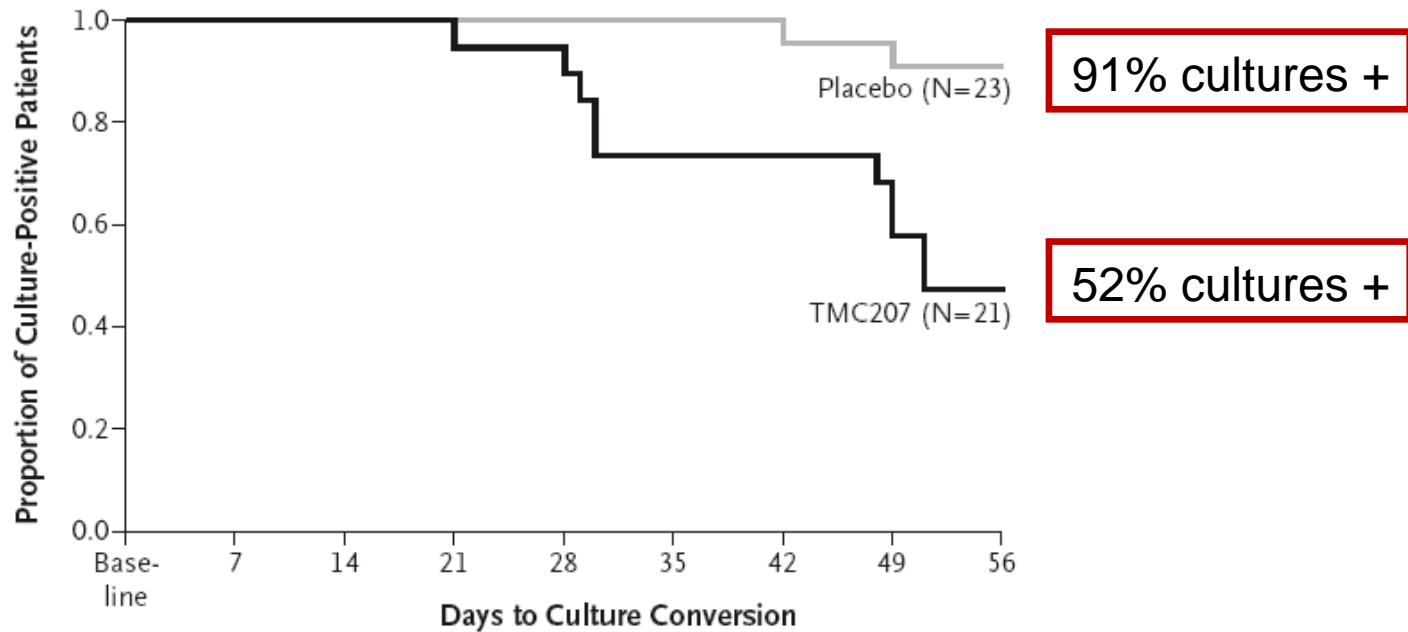
Traitement

11) Y a-t-il de nouveaux traitements en vue ?

The Diarylquinoline TMC207 for Multidrug-Resistant Tuberculosis

- 47 MDR en Afrique du Sud (13% HIV)
- Randomisé **placebo** vs **TMC207** (inhib. ATP synthase) + pentathérapie standard de 2^e ligne x 8 semaines
- Outcome : conversion culture à 8 semaines

TMC207 vs placebo



Bon tolérance : nausée est le seul effet indésirable plus fréquent (26 vs 4%, $p=0.04$)

TUBERCULOSE

Nouveautés 2009

Traitement

12) A quand un vaccin efficace ?



Safety and Immunogenicity of a New Tuberculosis Vaccine, MVA85A, in *Mycobacterium tuberculosis*-infected Individuals

Clare R. Sander^{1*}, Ansar A. Pathan^{1*}, Natalie E. R. Beveridge¹, Ian Poulton¹, Angela Minassian¹, Nicola Alder², Johan Van Wijgerden³, Adrian V. S. Hill¹, Fergus V. Gleeson⁴, Robert J. O. Davies⁴, Geoffrey Pasvol⁵, and Helen McShane¹

- Un des problèmes majeurs de la vaccination est le phénomène de Koch en cas de LTBI (réponse immunitaire induisant une nécrose au site d'injection)
- Or, 1/3 de la population mondiale est infectée par la TB
- 12 volontaires avec IGRA positif



Vaccin MVA 85A

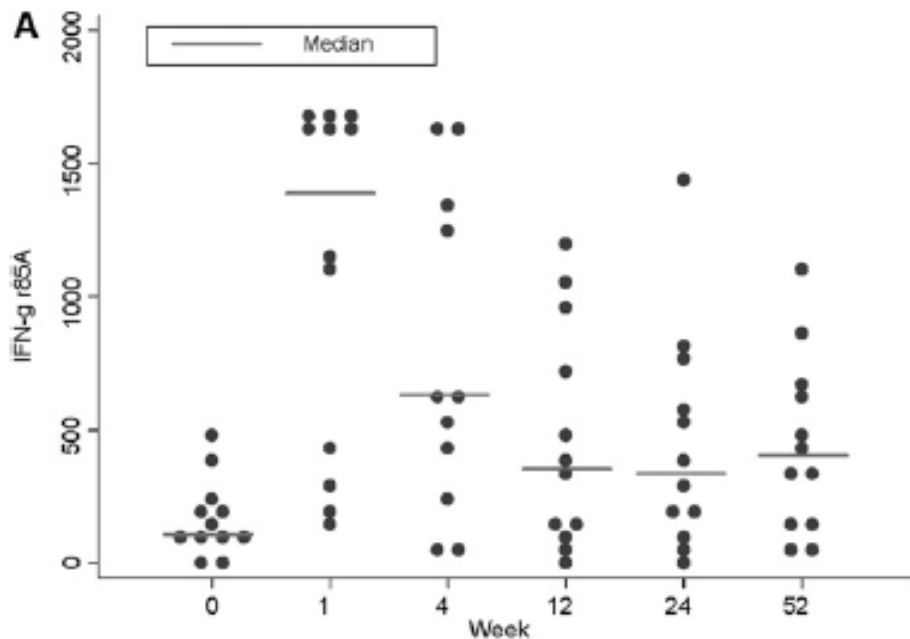


TABLE 2. COMPARISON OF ADVERSE EVENTS BETWEEN TRIALS OF MVA85A IN SUBJECTS WITH AND WITHOUT LATENT TUBERCULOUS INFECTION

	Latency Trial (n = 12)	Previous Trials of MVA85A* (n = 41)
Local adverse events		
Redness	11 (92%)	41 (100%)
Pruritus	8 (67%)	35 (85%)
Pain	6 (50%)	39 (95%)
Induration	11 (92%)	41 (100%)
Systemic adverse events		
Fever	0 (0%)	5 (12%)
Flu-like	4 (33%)	17 (41%)
Arthralgia	1 (8%)	12 (29%)
Headache	7 (58%)	17 (41%)
Myalgia	5 (42%)	20 (49%)
Nausea	0 (0%)	6 (15%)
Tired	7 (58%)	Not recorded
Vasovagal syncope	0 (0%)	1 (2%)

Augmentation du nombre de cellules T sécrétant de l'IFN g en réponse à l'Ag 85A

- Bon profil de sécurité
- tolérance comparable au vaccin fait chez les patients sans LTBI

TUBERCULOSE

Nouveautés 2009

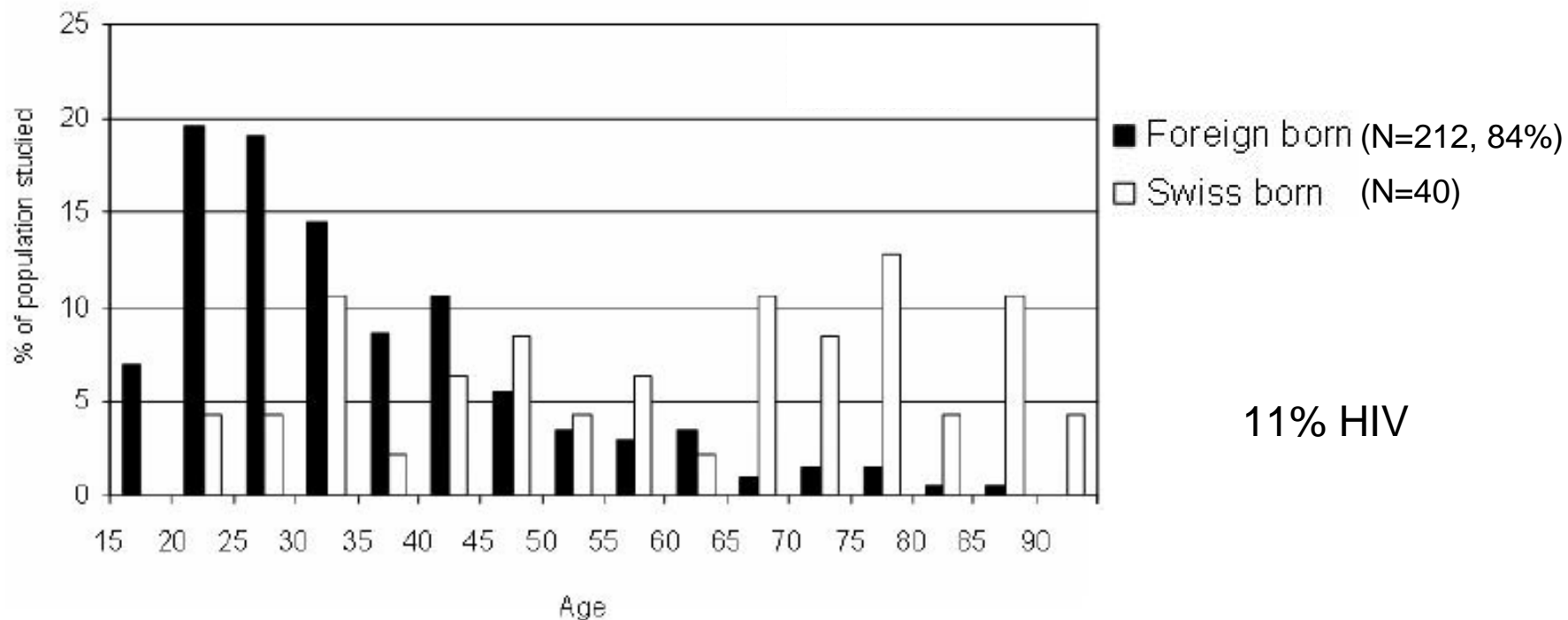
Situation locale

13) A quoi ressemble la TB à Genève ?

Clinical presentation, demographics and outcome of Tuberculosis (TB) in a low incidence area: a 4-year study in Geneva, Switzerland

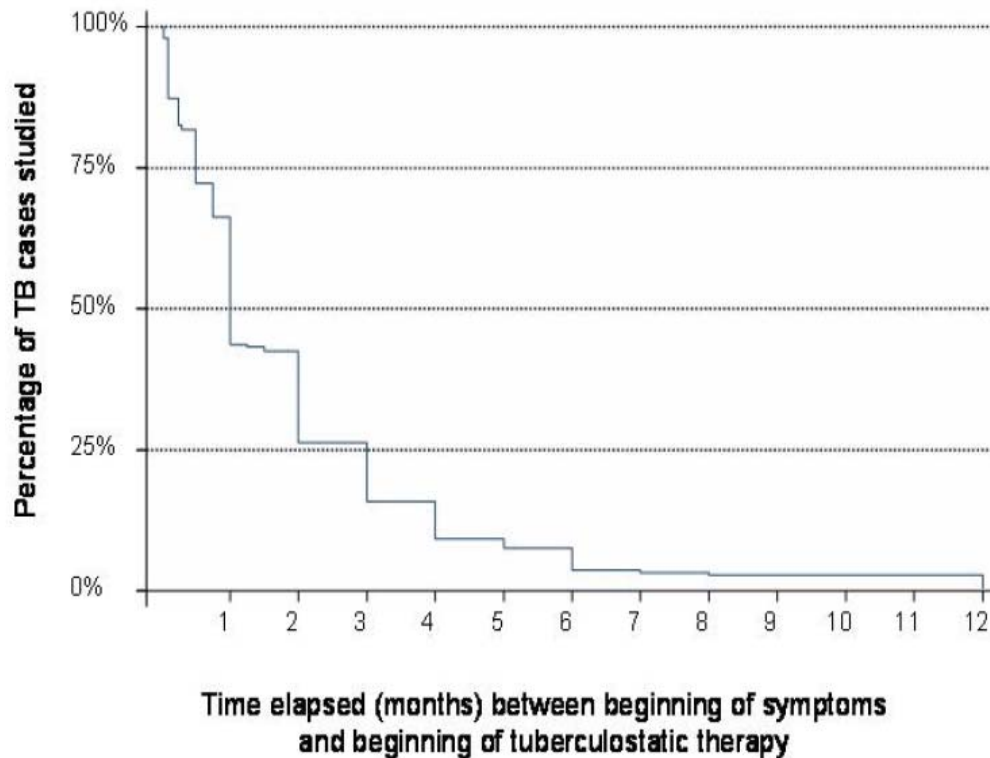
Omar Kherad*¹, François R Herrmann², Jean-Pierre Zellweger³,
Thierry Rochat⁴ and Jean-Paul Janssens⁴

- 252 cas de TB à Genève entre 1999 et 2003 analysés rétrospectivement





Délai diagnostique



Délai moyen au diagnostic :

- 2.1 mois

Lors du diagnostic :

- 10% asymptomatique
- 35% sans symptômes généraux



Caractéristiques de la maladie

Table 2: Clinical presentation

n = 252	n (%)
Pulmonary TB	158 (63)
• Smear +/Culture +	93 (59)*
• Smear -/Culture +	58 (37)*
• Smear -/Culture -	7 (4)* #
• Cavitory disease	36 (23)*
• New TB cases	151 (96)*
Extrapulmonary TB	137 (54)
• Adenitis	74 (29)
• Pleuritis	18 (7)
• Abdominal TB	17 (7)
• Osteo-articular TB	17 (7)
• Urogenital tractus TB	16 (6)
• ENT TB	4 (2)
• Other	21 (8)

Taux de succès

Table 4: Outcome of TB treatment adapted from WHO and IUATLD criteria [5]

	Pulmonary C+ TB* n = 144 (%)	Pulmonary S+ TB* n = 68 (%)	†All cases TB n = 252 (%)
Successful	115 (80)	59 (87)	210 (83)
Unsuccessful	29 (20)	9 (13)	42 (17)
Death	4 (2.8)	1 (1.5)	4 (1.6)
Treatment failure	1 (0.7)	1 (1.5)	2 (1)
Defaulters	6 (4)	0 (0)	8 (3)
Transfer out	18 (13)	7 (10)	28 (11)
Departure from country	13	4	23
Extradition	3	2	3
Follow-up by specialist or other hospital in Switzerland with no information available	2	1	2

Take home messages

- La TB semble diminuer dans le monde, mais augmente clairement en ex-URSS et pourrait augmenter légèrement en Suisse
- Le taux de MDR est globalement $< 5\%$ dans le monde, mais l'ex-URSS rapporte 20% de MDR, avec un grand potentiel de propagation
- Les XDR sont quasi anecdotiques en occident mais constituent un réel problème en ex-URSS, Chine et Inde.
- Les quinolones sur une TB non diagnostiquée n'induiraient que rarement des résistances
- Les patients abacillaires sont moins contagieux, mais tout de même responsables de 1/8 des TB
- La bronchoscopie chez les patients abacillaires suspects de TB a permis un diagnostic rapide (BAAR) dans 25% de nos TB abacillaires et l'obtention d'une culture positive uniquement à la broncho dans 29% des cas

Take home messages

- L'IGRA dans LBA est peu spécifique de la TB active, mais peut aider à l'exclure
- La PCR est utile chez les patients bacillaires, mais à interpréter précautionneusement chez les abacillaires
- La moxifloxacine peut être une alternative adéquate en cas d'intolérance ou de résistance à l'INH
- Dans la co-infection HIV-TB, le ttt anti-retroviral est à introduire rapidement, surtout si les CD4 sont très bas.
- Des traitements et vaccin prometteurs sont en cours de développement
- Le taux de succès du ttt antituberculeux est satisfaisant à Genève