

# TUBERCULOSE PULMONAIRE

MAURITIUS RESPIRATORY SOCIETY

AND

UNIVERSITY OF MAURITIUS

MEDICAL UPDATE 26 MARCH 2014

DR SOOHUN N



**REACH THE  
3 MILLION.**

FIND. TREAT. CURE TB.

**EVERY YEAR  
9 MILLION PEOPLE  
GET SICK WITH TB.**

**3 MILLION DON'T GET  
THE CARE THEY NEED.  
HELP US TO REACH THEM.**

**WORLD TB DAY 24 MARCH 2014**

# MILLENNIUM DEVELOPMENT GOALS

*"To have halted and begun to reverse the spread..."*

## Implementation

*Indicator 24 (by end 2005)*

**Case detection**                      **70%**

**Treatment success**                **85%**

## Impact

*Indicator 23 (by 2015 cf 2000 or 1990?)*

**Prevalence**                              **halve rate**

**Deaths**                                    **halve rate**

# PLAN MONDIAL HALTE A LA TUBERCULOSE 2011-2015

Transformer la lutte  
VERS L'ÉLIMINATION DE LA TUBERCULOSE

## TOUR D'HORIZON

### ENCADRE 1 OBJECTIFS, CIBLES ET INDICATEURS DE LA LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE, 2015 ET 2050

#### LA TUBERCULOSE DANS LES OBJECTIFS DU MILLÉNAIRE POUR LE DÉVELOPPEMENT (FIXÉS POUR 2015)

Objectif 6 : Combattre l'infection à VIH/sida, le paludisme et d'autres maladies

CIBLE 6.C: Mettre un frein à l'incidence du paludisme et d'autres grandes maladies et commencer à inverser la tendance

INDICATEUR 6.9: Incidence, prévalence et taux de mortalité associés à la tuberculose.

INDICATEUR 6.10: Proportion de cas de tuberculose dépistés et guéris dans le cadre de DOTS.

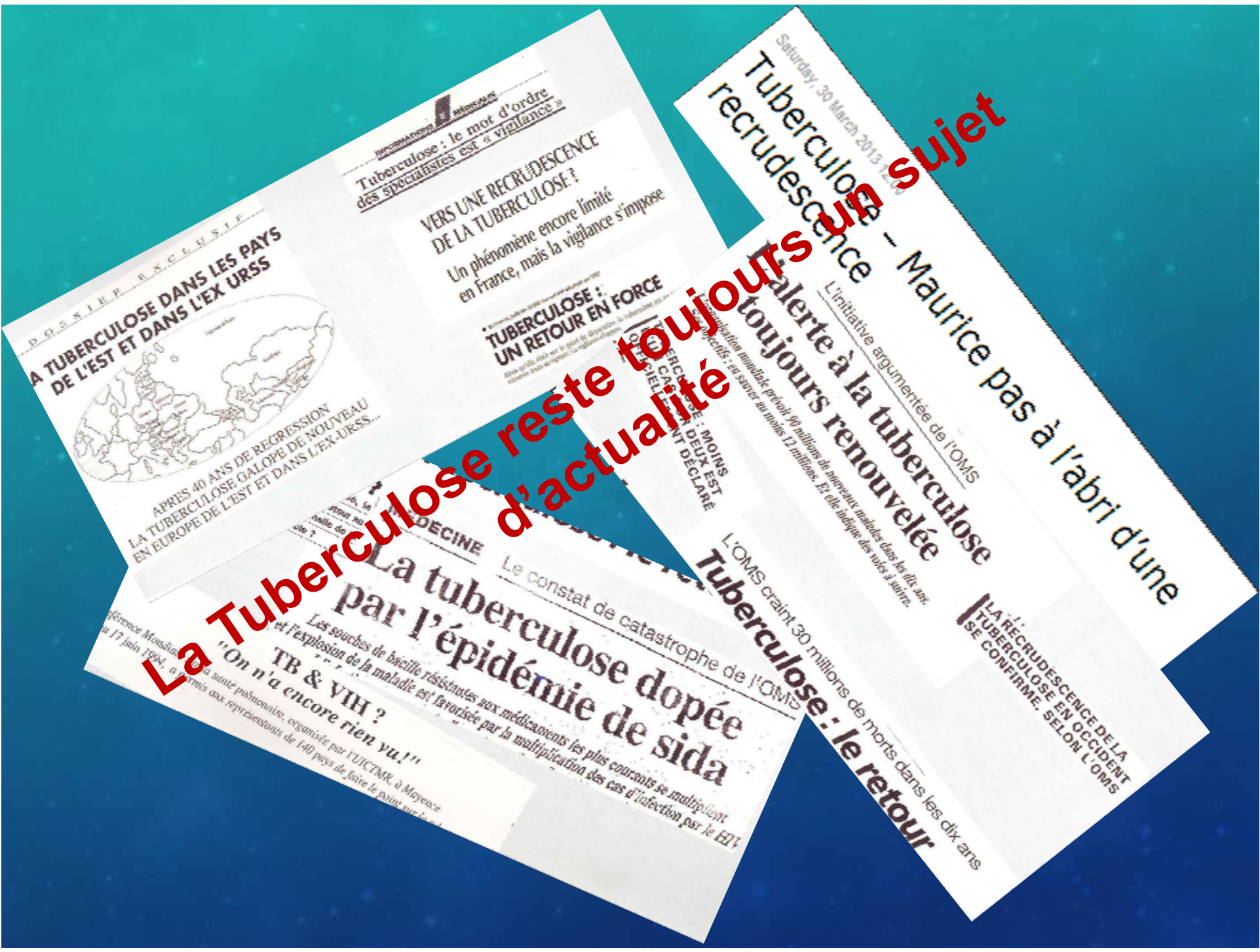
#### CIBLES DU PARTENARIAT HALTE A LA TUBERCULOSE (FIXÉES POUR 2015 ET 2050)

D'ici 2015 : Réduire les taux de prévalence et de mortalité de 50 % par rapport à ce qu'ils étaient en 1990.

D'ici 2050: Eliminer la tuberculose en tant que problème de santé publique, c'est-à-dire atteindre une incidence mondiale de la tuberculose évolutive inférieure à un cas pour un million d'habitants par an.

**La Tuberculose reste toujours d'actualité**

**Le sujet**



**Tuberculose: le mot d'ordre des spécialistes est «vigilance»**

**VERS UNE RECRUDESCENCE DE LA TUBERCULOSE ?**  
Un phénomène encore limité en France, mais la vigilance s'impose

**TUBERCULOSE : UN RETOUR EN FORCE**

**Tuberculose – Maurice pas à l'abri d'une recrudescence**  
Alerte à la tuberculose toujours renouvelée  
L'initiative argumentée de l'OMS

**L'OMS craint 30 millions de morts dans les dix ans**  
**Tuberculose: le retour**  
LA RECRUDESCENCE DE LA TUBERCULOSE EN OCCIDENT SE CONFIRME, SELON L'OMS

**La tuberculose dopée par l'épidémie de sida**  
Le constat de catastrophe de l'OMS

**On n'a encore rien vu !**  
TB & VIH ?

**A TUBERCULOSE DANS LES PAYS DE L'EST ET DANS L'EX URSS**



**APRES 40 ANS DE REGRESSION LA TUBERCULOSE GALOPE DE NOUVEAU EN EUROPE DE L'EST ET DANS L'EX-URSS...**

Conférence Mondiale de la Santé pulmonaire, organisée par l'UITM, à Meyence le 17 juin 1994, a permis aux représentants de 140 pays de faire le point sur la situation de la tuberculose dans le monde.



The exhibition also featured a brief historical perspective on the disease and portraits of more than 100 leading figures who suffered or died from TB.

Recrudescence de la  
TB

Co-infection TB et VIH

TB multi résistante

TB ultra résistante

MALADIE INFECTIEUSE



MYCOBACTERIUM  
TUBERCULOSIS  
BACILLE DE KOCH (BK)

CONTAGIEUSE

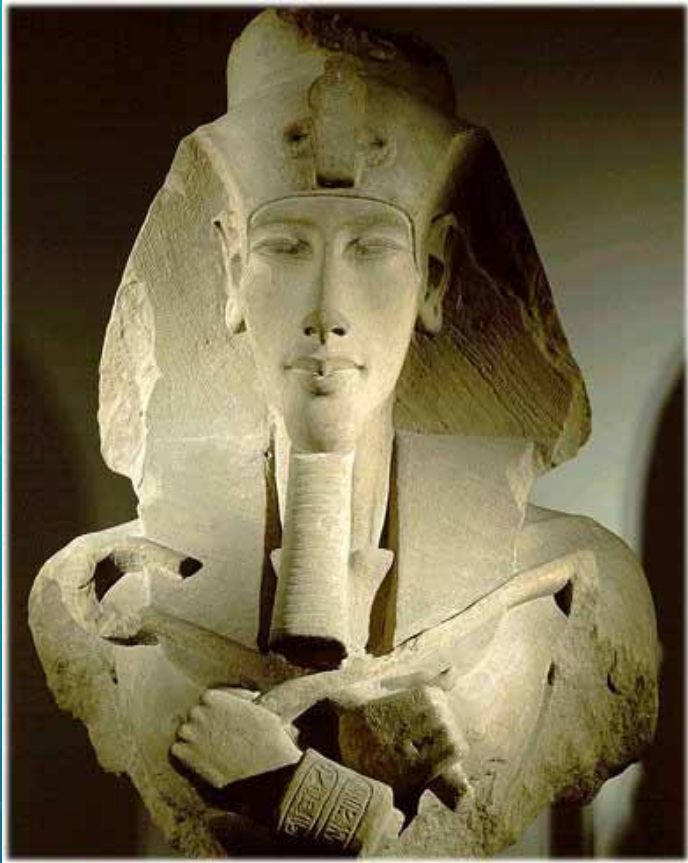


TRANSMISSION INTERHUMAINE

DÉCLARATION OBLIGATOIRE



# UN PEU D'HISTOIRE...



Amenophis IV

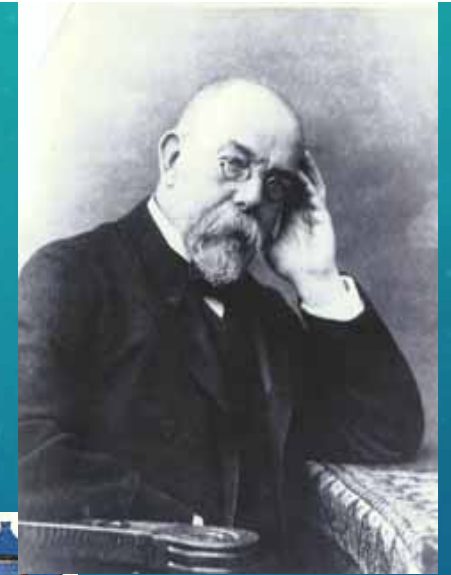
Momie précolombienne autour de 1520

Mal de Pott



# UN PEU D'HISTOIRE...

- **1882** : découverte du bacille tuberculeux par R. Koch
- **1921** : mise au point du BCG par A. Calmette et C. Guérin à partir d'une souche vivante atténuée de bacille tuberculeux bovin



# UN PEU D'HISTOIRE...



Selman Waksman  
1898–1973

**1947**: Waksman découvre le premier antibiotique actif sur le BK : la streptomycine

- En **1998** le génome complet du *Mycobacterium tuberculosis* est séquencé. (4000 gènes codant)
- XXème siècle: régression de l'incidence de la maladie avec le développement de l'hygiène

# EPIDÉMIOLOGIE



13 % VIH /TB

310,000 MDR

8,7 millions  
de nouveaux  
cas /an

1,4  
millions de  
décès/an

An iceberg floating in the ocean. The small tip above the water is labeled 'Tuberculose maladie'. The much larger part of the iceberg submerged below the water is labeled 'Tuberculose infection latente'. A horizontal line separates the two labels. Below the submerged part, the text '1/3 de la population mondiale' is written.

Tuberculose maladie

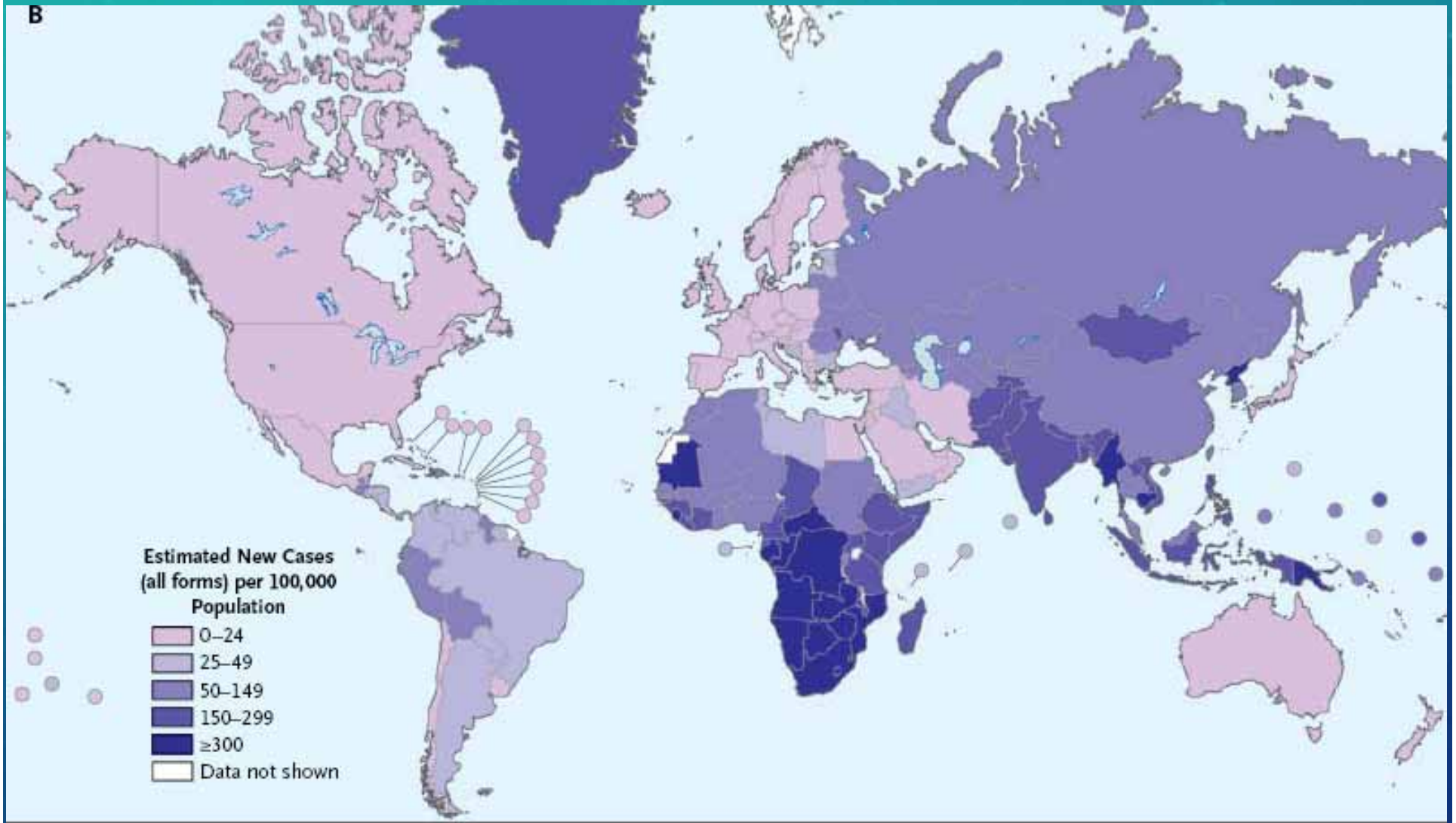
Tuberculose infection latente

1/3 de la population mondiale

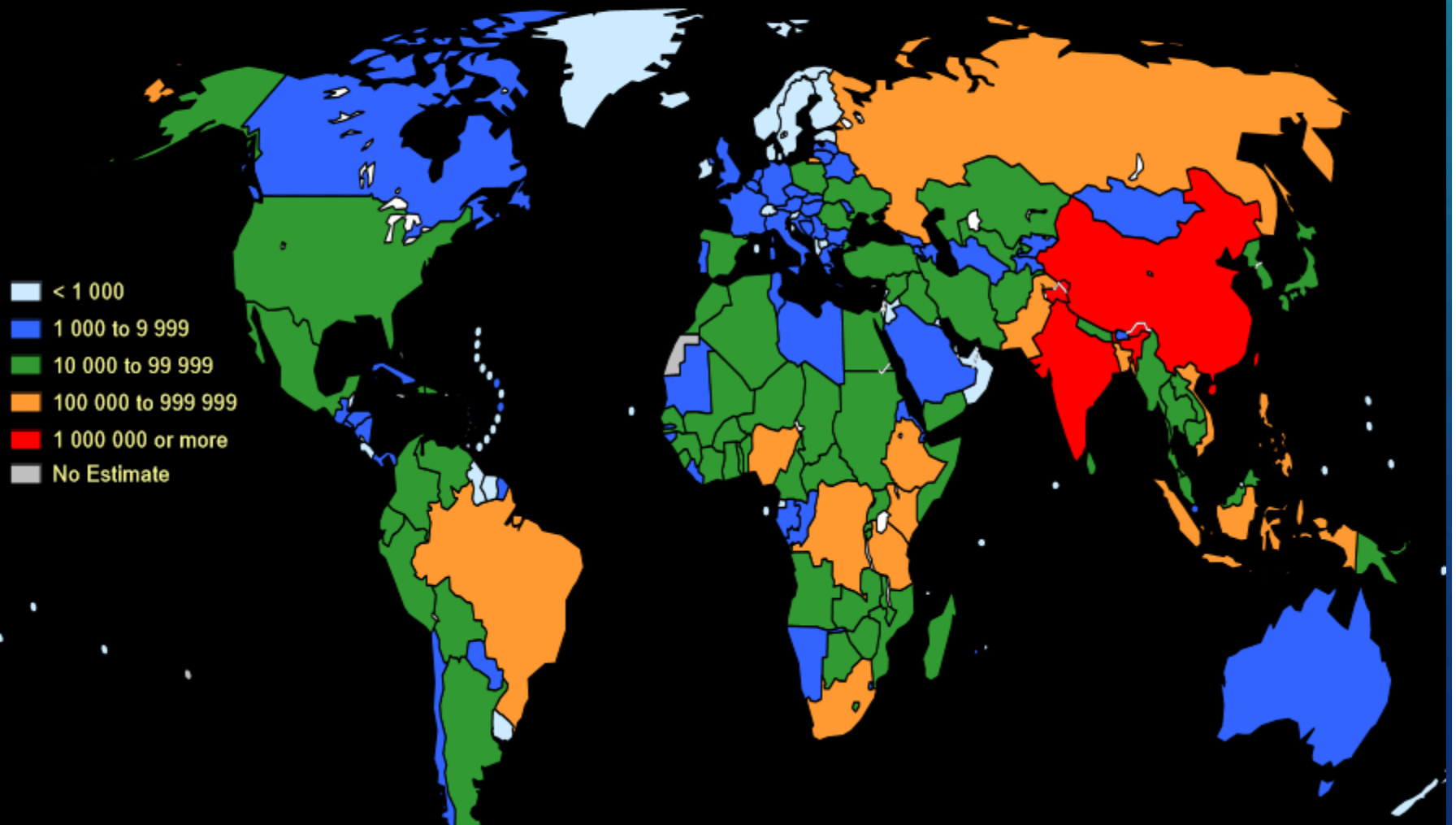
**FIGURE 1.**

**La tuberculose maladie n'est que la partie visible de l'iceberg.**

# EPIDÉMIOLOGIE



# 9m cases annually: 36% in India and China



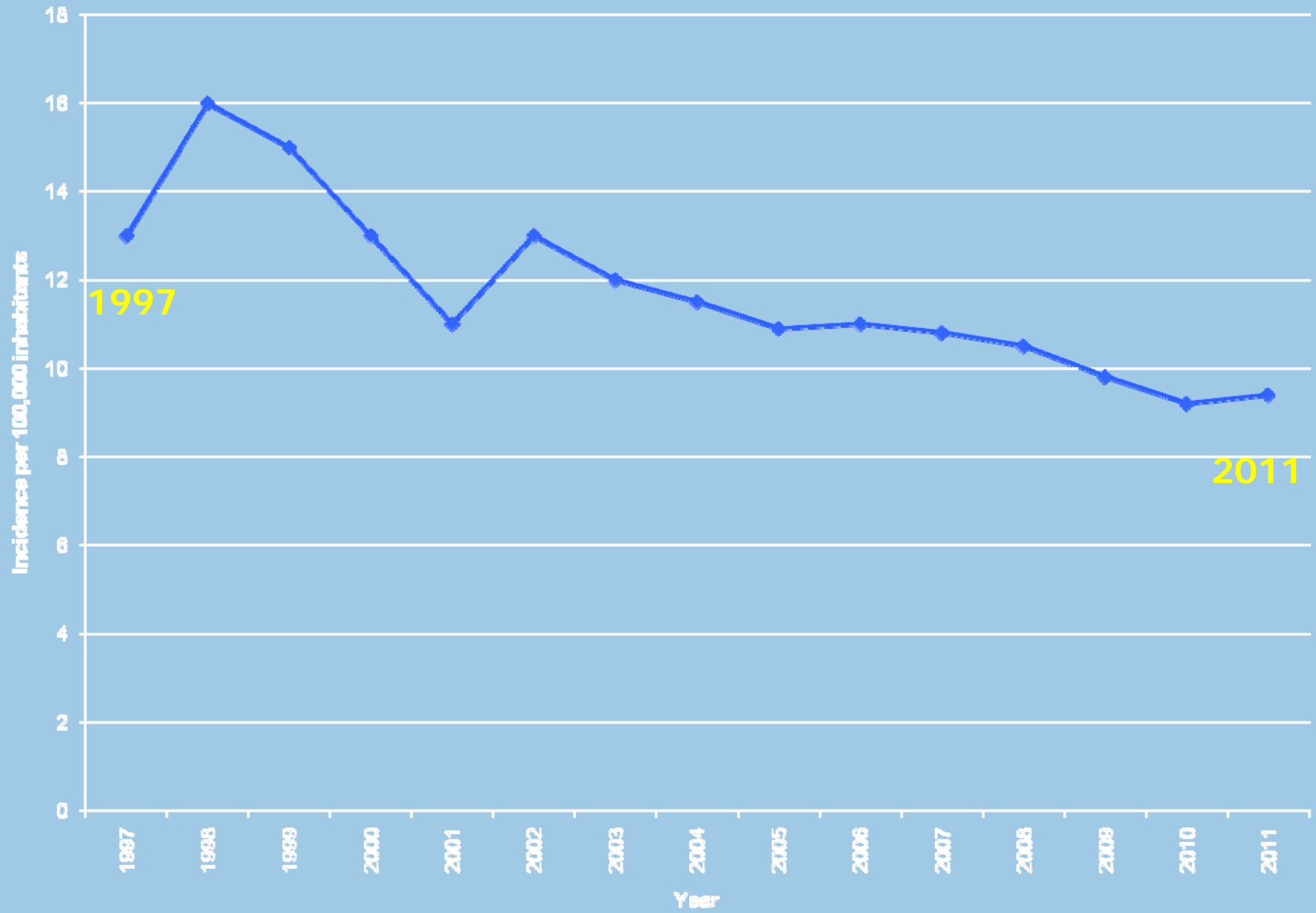
# EPIDÉMIOLOGIE ÎLE MAURICE

- 2012 : 130 nouveaux cas  
sexe ratio : 2  
10 cas de co-infection TB/VIH
- 2013 : 130 nouveaux cas  
90 H: 40 F  
**23 cas de co-infection TB/VIH**



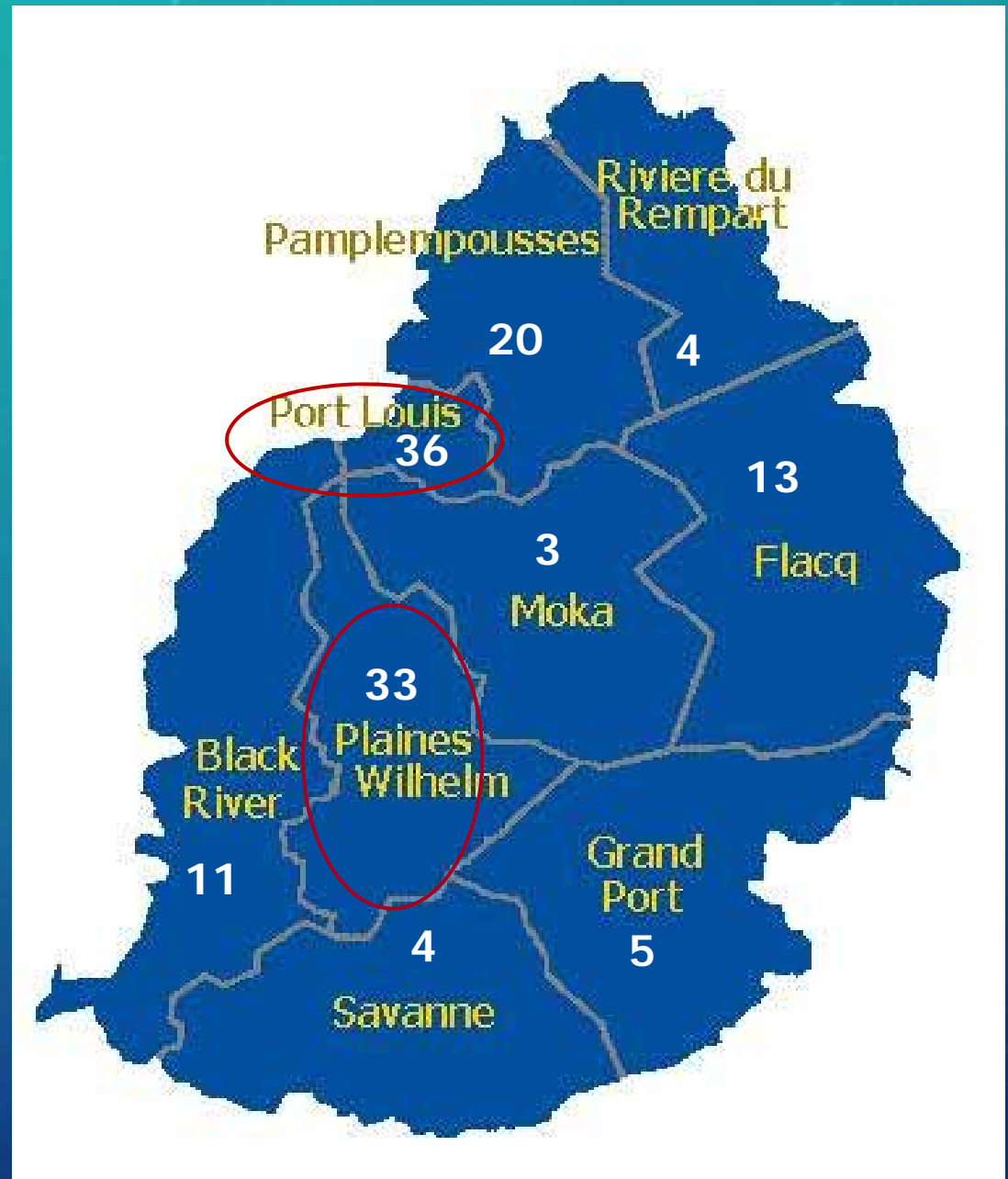


Incidence rate of Tuberculosis from 1997 to 2011



# EPIDÉMIOLOGIE

Répartition  
2013



# EPIDÉMIOLOGIE

- Homme > Femme
- Age moyen 45 ans
- Sujets âgés (réactivation endogène)

# BACTÉRIOLOGIE

## Mycobactéries

❑ Complexe tuberculosis: → Tuberculose

*Mycobacterium tuberculosis* (homme)

*Mycobacterium bovis* (animal)

*Mycobacterium africanum* (homme)

❑ *Mycobacterium leprae*: → Lèpre

# BACTÉRIOLOGIE

## Mycobactéries

### ❑ Mycobactéries atypiques:

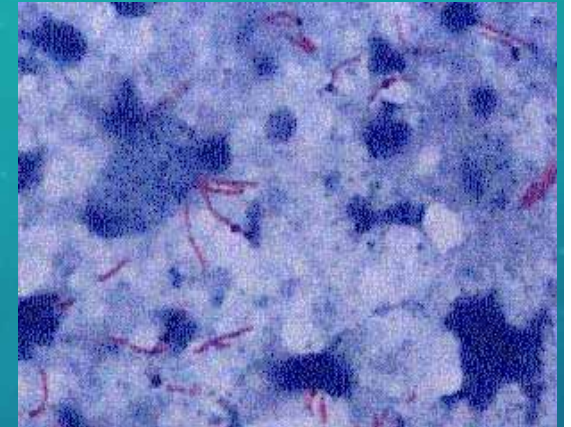
- *M. kansasii* Adénopathies, pneumopathies
- *M. marinum* ulcérations cutanées
- *M. scrofulaceum* Adénopathies
- *M. avium-intracellulare* Adénopathies, pneumopathies
- *M. fortuitum*

Bactéries de l'environnement, commensales opportunistes

→ Immunodéprimés/ SIDA...

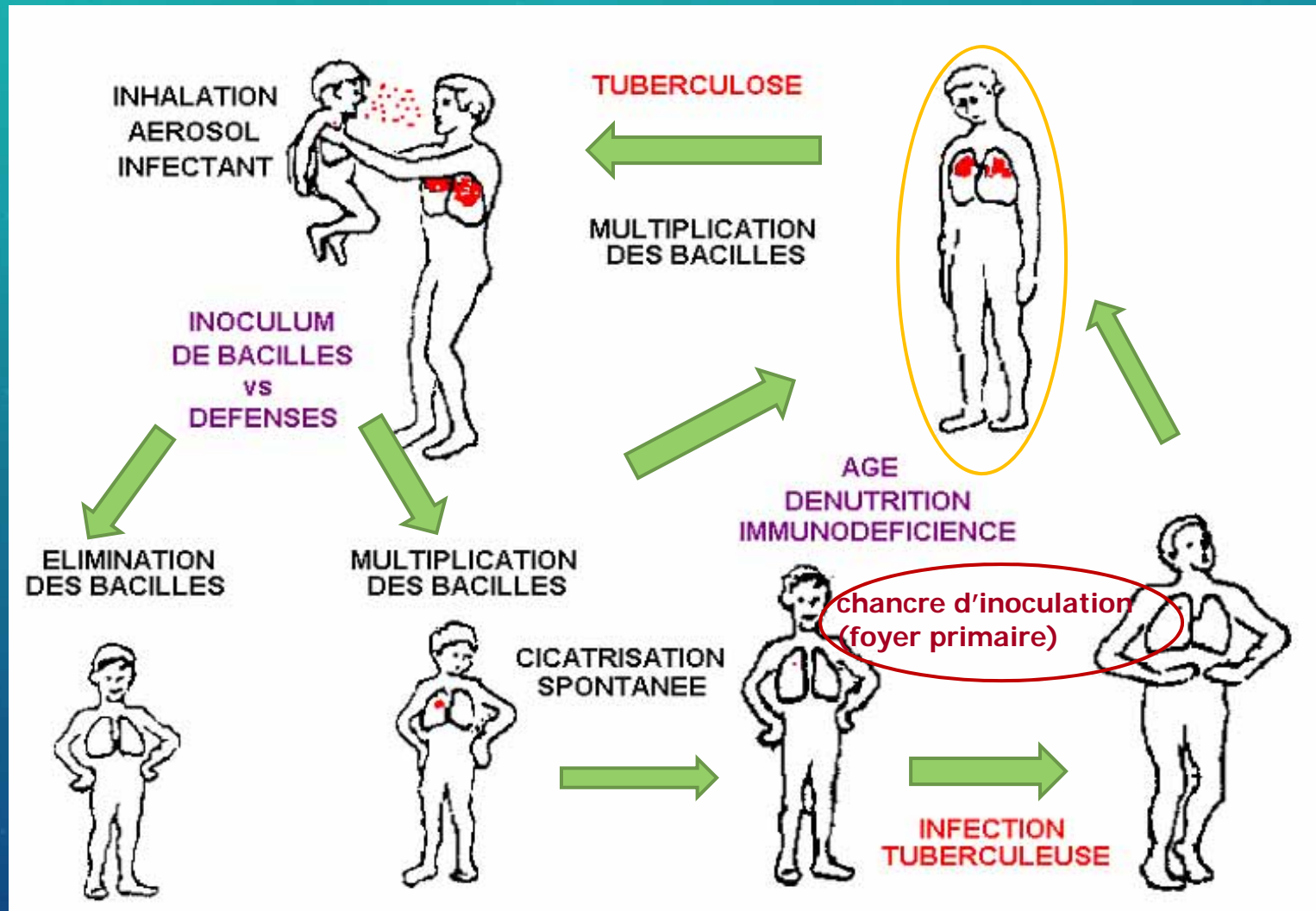
# MYCOBACTERIUM TB

## BACTÉRIES PARTICULIÈRES



- Bacilles aérobies strict
- Difficile à colorer
- Paroi riche en lipides (ac.mycoliques)
  - **Bacille Acido-Alcool-Résistance => BAAR**
  - Résistance aux désinfectants, antiseptiques,
  - Résistance aux enzymes lysosomiales
- Multiplication lente: 18H
  - Culture 2 – 3 semaines et plus**
- Multiplication intracellulaire (PN, macrophages)
- Mutants résistants
  - Association obligatoire d'antituberculeux**

# TRANSMISSION ET CONTAGIOSITÉ

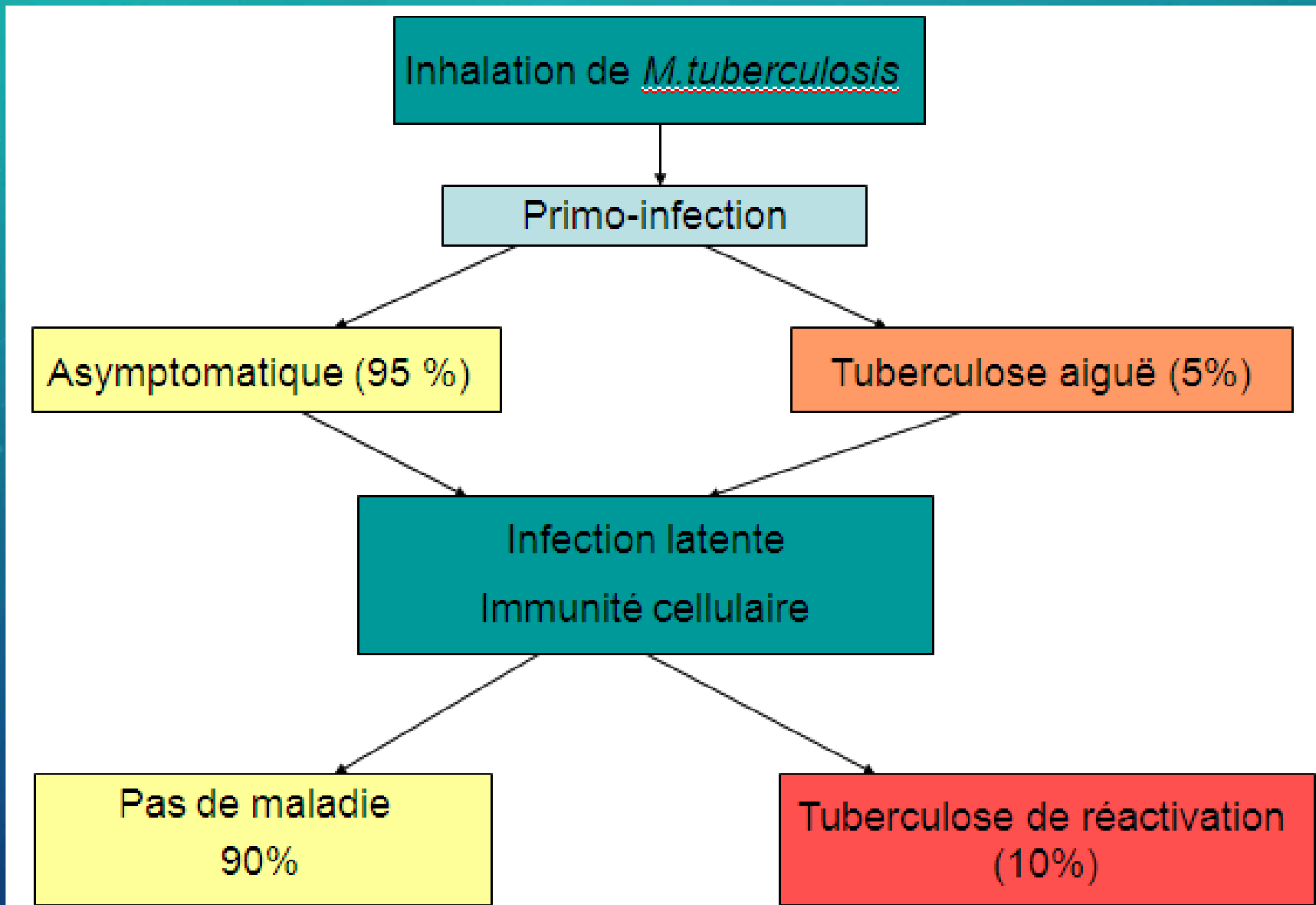


# FACTEURS DE RISQUE

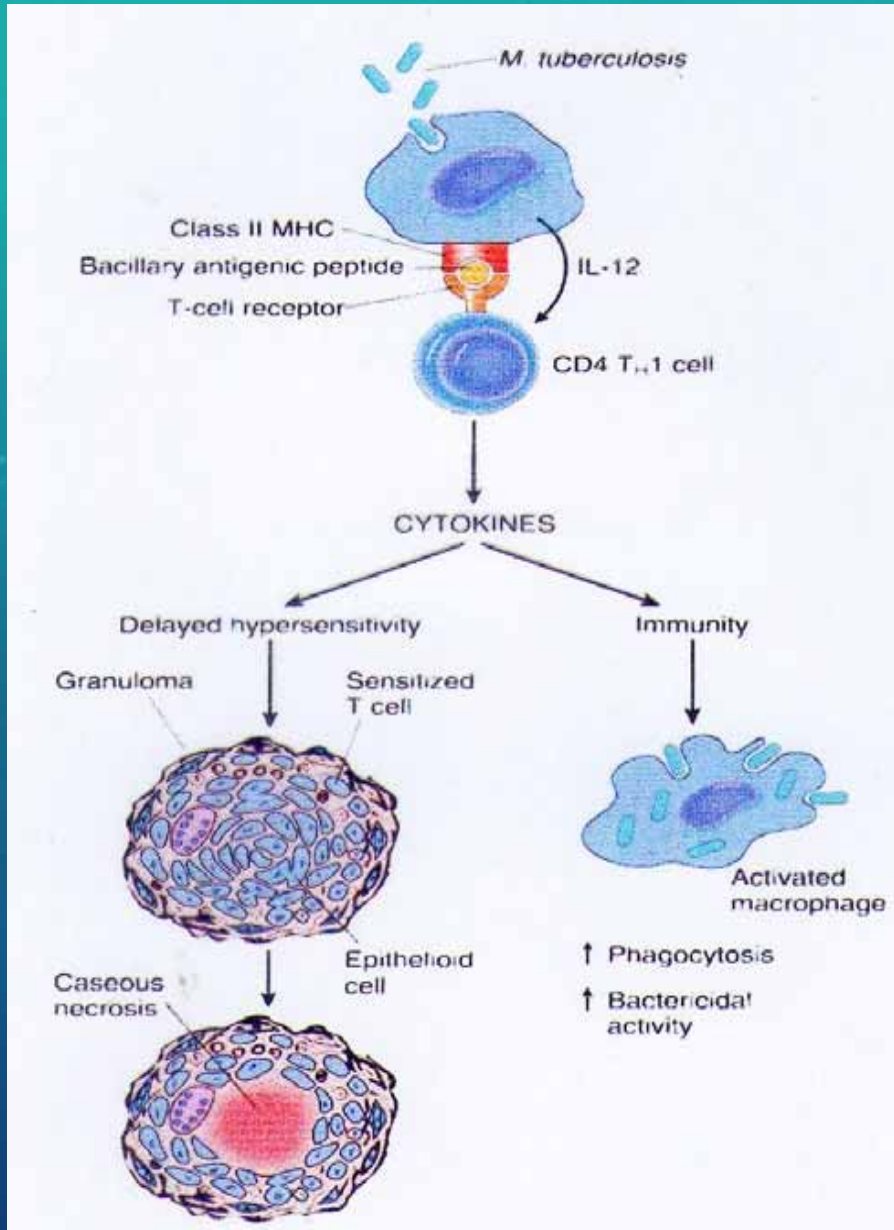
+++	++
VIH	Les nouveaux immigrants (<5 ans) en provenance de pays à forte prévalence
Contact TB récent	Toxicomanes par voie IV
Changements fibrotiques l'imagerie pulmonaire	Résidents et les employés dans les milieux à haut risque (personnel soignant et labo de bactériologie)
Greffe d'organe	Personnes ayant des facteurs de risque (diabète, silicose, IRC, Hémopathie, Gastrectomie )
Immunodéprimés (corticothérapie, Immunosuppresseur)	Enfants <4 ans
Dénutrition, malnutrition	Tabagisme



# PATHOGÉNIE



# TUBERCULOSE LATENTE



- Mise en place d'une réponse à médiation cellulaire
- Virage tuberculinique isolé, le plus svf (2 à 10 semaines après le contact)

# TUBERCULOSE LATENTE

- Intradermoréaction (IDR) à la tuberculine
- **Nouveaux tests (IGRAS : Interferon Gamma Release Assays)**

Quantiferon (QFT) – TB Gold : ELISA  
(Australie)



T- SPOT. TB: Technique Elispot  
(Grande Bretagne)

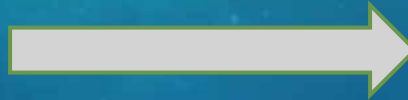


- Dia skin test(DST) ( in vivo) : ERS 2011
  - proteine recombinant Tb CFP10-ESAT6
  - Enfant < 15 ans et pas de faux positif avec le BCG

# IDR À LA TUBERCULINE



48 à 72 Heures

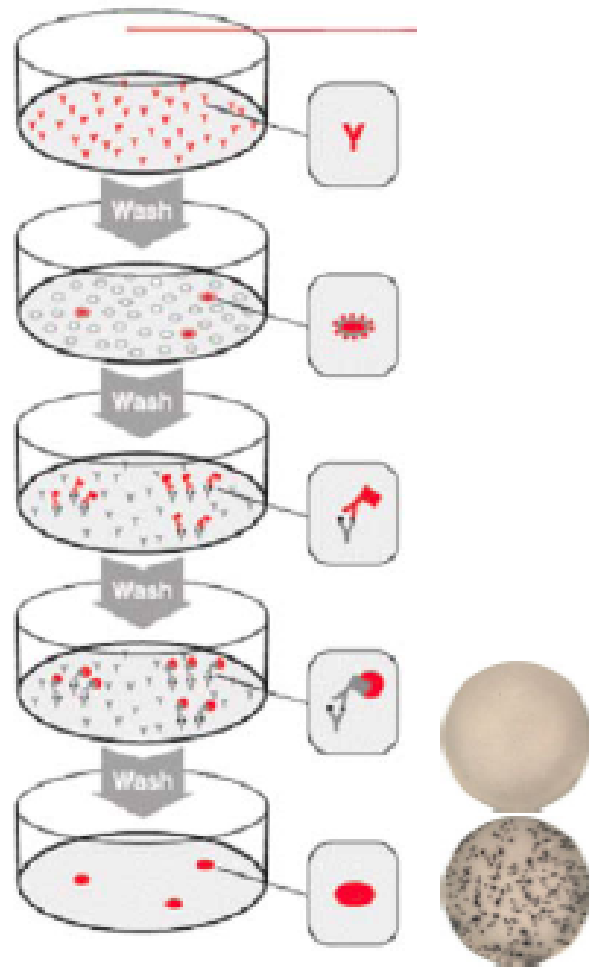


# IDR À LA TUBERCULINE

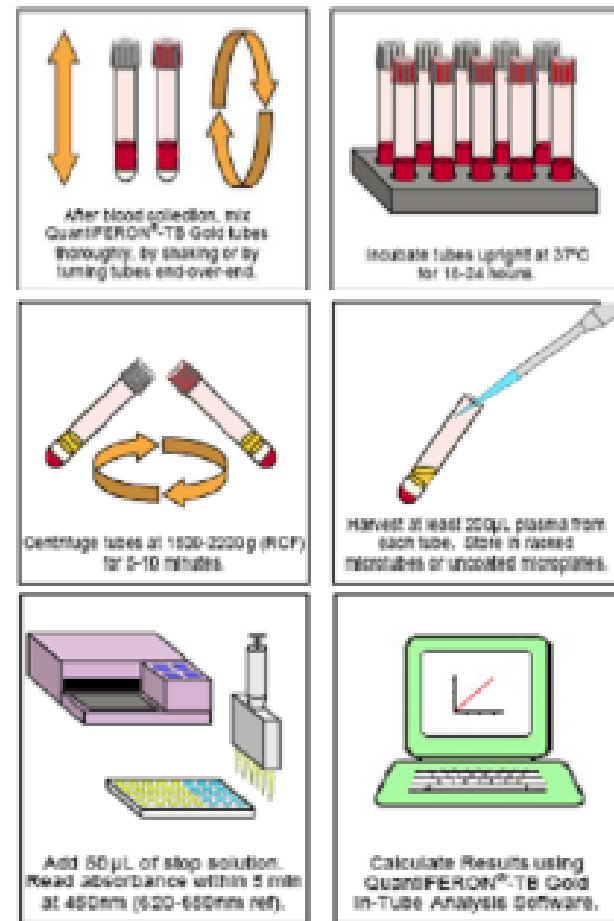
Induration ≥ 5 mm	Induration ≥ 10 mm	Induration ≥ 15 mm
VIH	Les nouveaux immigrants (<5 ans) en provenance de pays à forte prévalence	Toute personne, y compris les personnes sans facteurs de risque connus pour la tuberculose.
Contact TB récent	Toxicomanes par voie IV	
Changements fibrotiques l'imagerie pulmonaire	Résidents et les employés dans les milieux à haut risque (personnel hospitalier et labo)	
Greffe d'organe	Personnes ayant des facteurs de risque (diabète)	
Immunodéprimés (corticothérapie, Immunosuppresseur)	Enfants <4 ans	

# IGRAS

## ELISPOT (T-SPOT™. TB)



## QUANTIFERON



# IGRAS

- Avantages : Test ex vivo: une seule visite  
Moins d'effet secondaire  
Plusieurs tests peuvent être réalisés
- Désavantages : Technique très onéreuse  
laboratoires spécialisés  
Examen fragile ( maintenir la viabilité  
des lymphocytes)  
Manque des études prospectives sur le  
risque d'une éventuelle tuberculose active

# TUBERCULOSE MALADIE

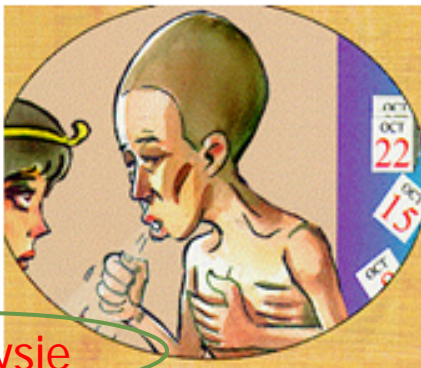
Evolution de la tuberculose latente vers une  
tuberculose maladie : 10 %  
(40% chez les moins de 5 ans)  
dont 5% dans les 2 premières années.



# EXAMENS CLINIQUE

- Début progressif ++

Toux sèche puis productive trainante



Hémoptysie

Fièvre  
Sueurs nocturnes



Asthénie, Anorexie,  
Amaigrissement



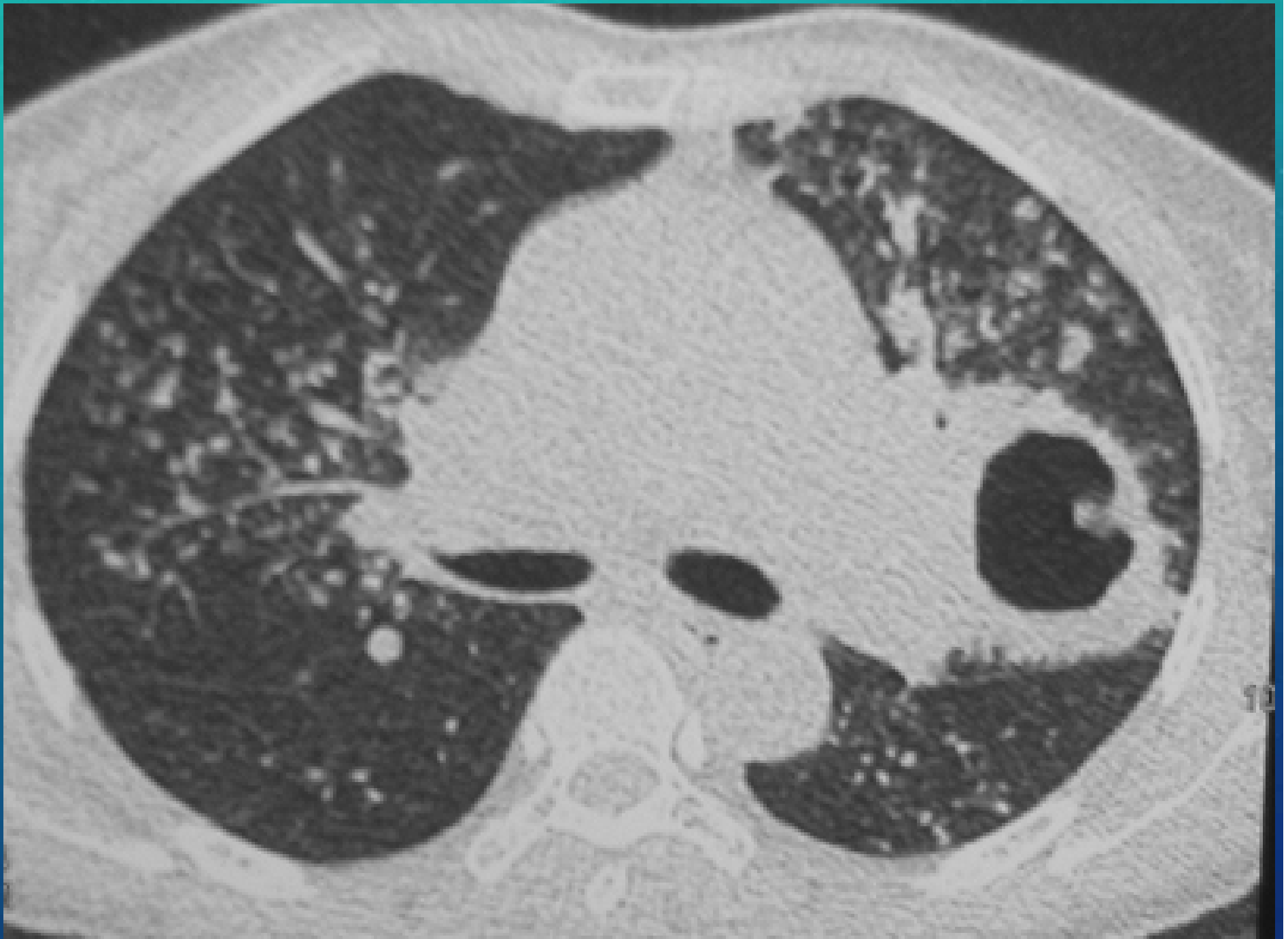
Tout symptôme respiratoire et toute anomalie RX inexpliqués  
→ suspecter la TBC

# IMAGERIE THORACIQUE

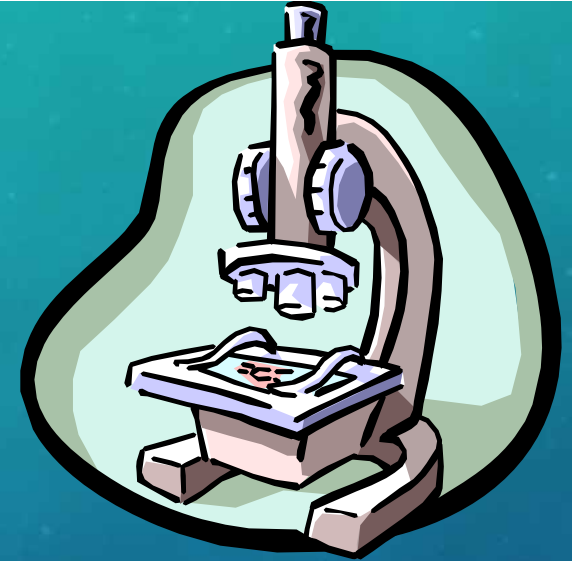
- Radio de thorax :
  - nodules
  - infiltrats
  - cavernes
- Localisation dans les lobes supérieurs et segment supérieurs des lobes inférieurs



Caverne



# BACTERIOLOGIE



Prélèvements répétés 3 j de suite:

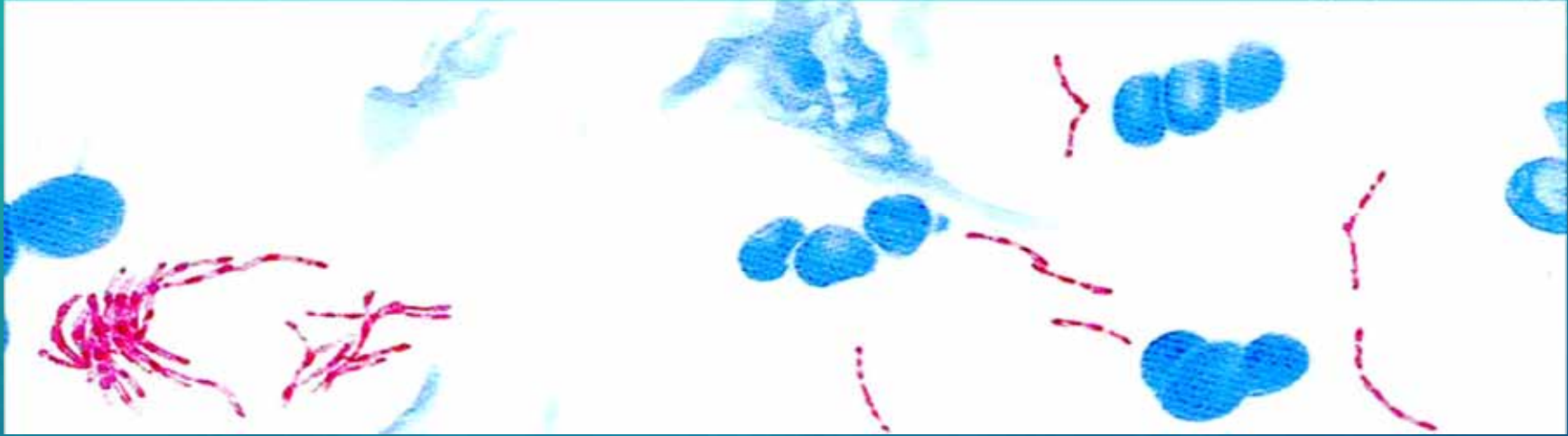
- première expectoration émise le matin.
- tubage gastrique réalisé le matin dès le réveil.
- aspiration bronchique par fibroscopie .

Coloration de Ziehl-Neelsen



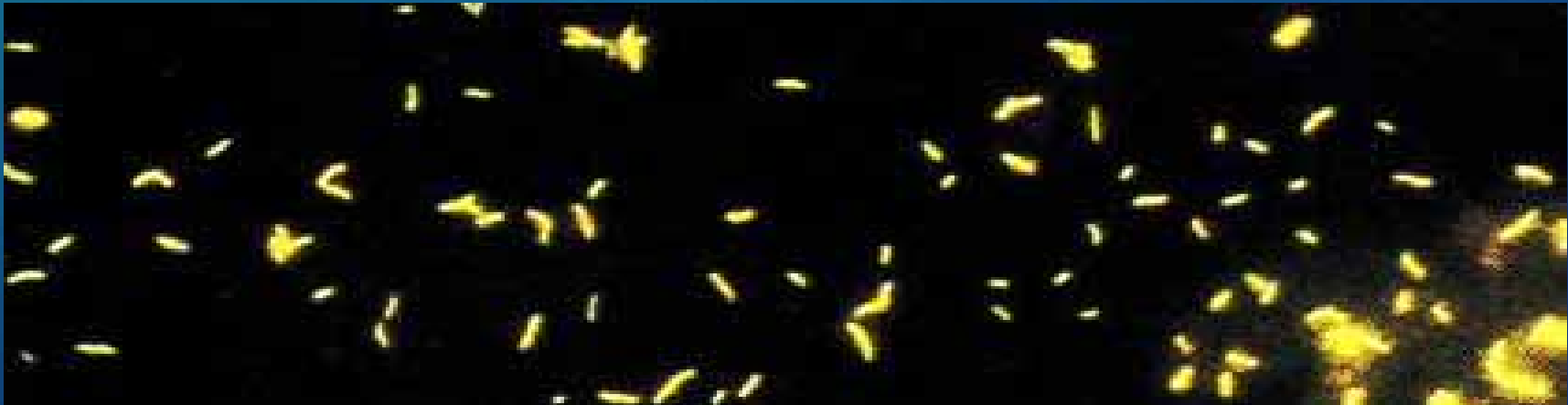
# BACTERIOLOGIE

Coloration de Ziehl-Neelsen



Coloration à l'auramine

Lecture microscope à fluorescence



# RÉSULTAT BACTÉRIOLOGIQUE

## Recording Sputum Smear Microscopy Results



Number of Acid-fast Bacilli (AFB)	# of Oil Immersion Fields Examine	Reported as:
No AFB	Per 100 fields	No AFB seen <b>(No AFB per 100 fields)</b>
1-9 AFB	Per 100 fields	Scanty, record exact figure <b>(1-9 AFB per 100 fields)</b>
10-99 AFB	Per 100 fields	<b>1+ (10-99 AFB per 100 fields)</b>
1-10 AFB	Per field	<b>2+ (1-10 AFB per field in 50 fields)</b>
More than 10 AFB	Per field	<b>3+ (&gt;10 AFB per field in 20 fields)</b>

## BACTÉRIOLOGIE / CULTURE

- Améliore les résultats de l'examen direct  
sensibilité ( 60- 90%) – spécificité 100%
- Isolement de la mycobactérie
- Identification
- Antibiogramme
- Epidémiologie
- Critère de guérison (négativation ultérieure)



# BACTÉRIOLOGIE / CULTURE

- **MILIEUX SOLIDES:** Lowenstein Jensen:

méthode de référence

(4 à 8 semaines)



- **MILIEU LIQUIDE AUTOMATISEE (10 à 14 jours)**
  - BacT \Alert (BioMérieux): mesure colorimétrique/CO<sub>2</sub>↑
  - BACTEC-MGIT(BD): Détection d'un complexe fluorescent après réduction de la tension d'O<sub>2</sub>
  - MB Redox (Biotest): mesure colorimétrique / système redox des mycobacteries.

Milieu Solide 1970

- Löwenstein-Jensen

4 à 8 semaines

Milieu Liquide 1990

grows faster, better sensitivity

- BACTEC TB (radioactive)
- *Mycobacterium Growth Indicator Tubes (MGIT)*  
*with ruthenium salt emits fluorescence light*  
*in presence MTB*

7 à 10 jours

Methode de biologie Moléculaire 2010

(amplification ADN par PCR)

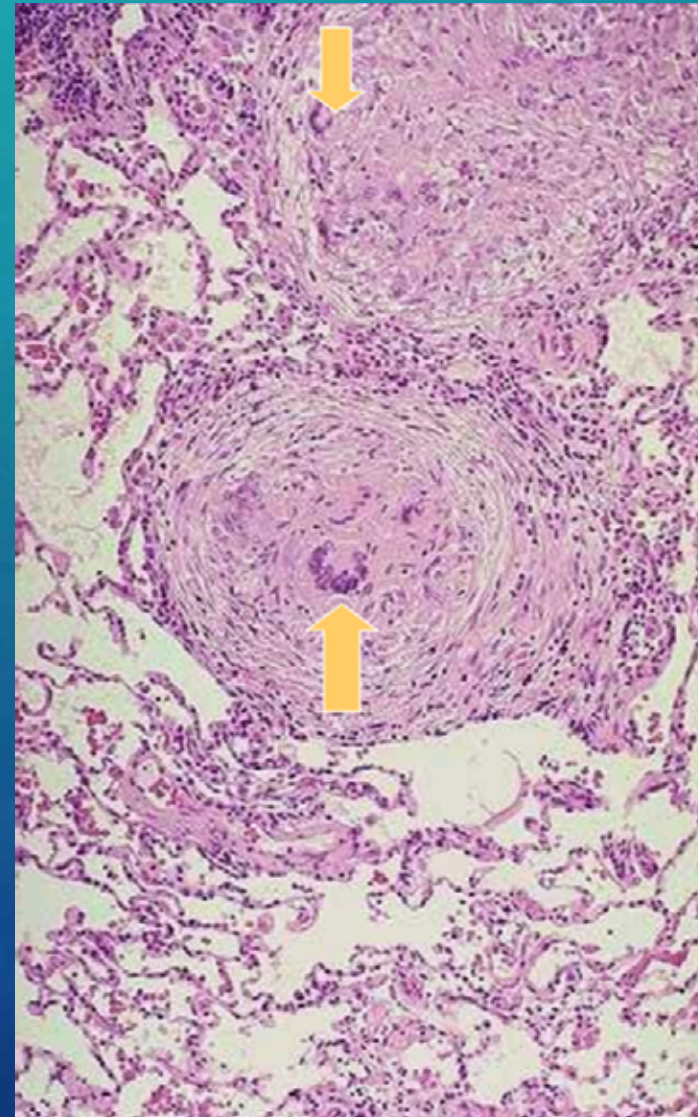
- GenoTypeMTBDR (presence MBT et resistance aux Fluoroquinolone, aminoglycosides, ethambutol)
- GeneXpert MTB (presence MBT et resistance à la Rifampicine (Mutation rpoB))

quelques heures

# ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

## LE GRANULOME OU TUBERCULE

**cellules épithéloïdes** et  
de **cellules géantes**  
multinuclées entourées  
d'une couronne  
lymphocytaire et centrées  
par une zone de **nécrose**  
**caséuse**



# TUBERCULOSE EXTRA PULMONAIRE

- Tuberculose pulmonaire : 85%
- Tuberculoses extra-respiratoires : 13-15%  
(ganglionnaire, pleurale et uro-génitale surtout, ostéo-articulaire et neuro-méningée plus rarement)
- Tuberculoses multi viscérales : 1-2%

# TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE



- La plus fréquente des localisations extra-thoraciques ( 20 % des cas)
  - Les enfants et les ID (VIH).
  - L'atteinte cervicale, souvent bilatérale, est la plus commune.
  - Tuméfactions indolores dans un territoire ganglionnaire susceptible d'évoluer sur la fistulisation et la constitution de cicatrices disgracieuses (les écrouelles).
- Le diagnostic repose sur la biopsie.

# TUBERCULOSE PLEURALE



- 10 à 15% des cas
- Effraction plèvre / foyer parenchymateux sous-pleural
- Liquide sérofibrineux, exsudatif, lymphocytaire, BK -
- Biopsie pleurale : granulome tuberculoïde
- **Dosage de l'adénosine deaminase (ADA) dans le LP**
- L'interferon  $\gamma$  > 140 pg/ml dans le liquide pleural (LP)
- PCR dans le liquide pleural ou fragment de biopsie

# ATTEINTES DES SÉREUSES

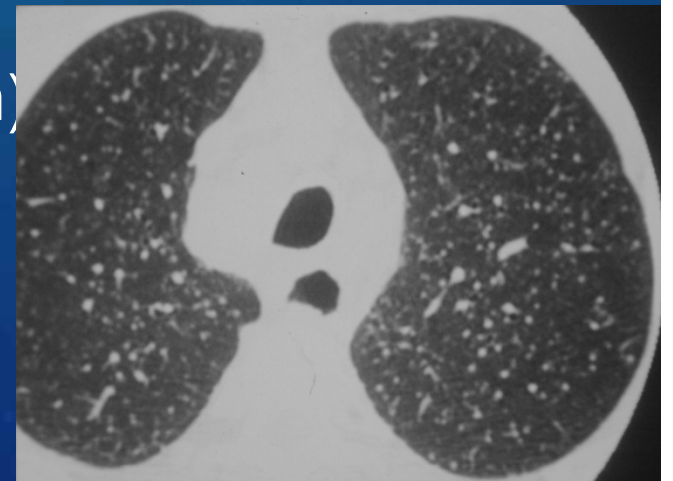
- pyothorax tuberculeux

ouverture dans la plèvre d'une cavité tuberculeuse

- péricardite tuberculeuse

# MILIAIRE TUBERCULEUSE

- **Urgence thérapeutique**
- Forme rare (2 %), les âges extrêmes (Nn et sujets âgés) et chez les ID
- sévère
  - Dissémination hémotogène rapide du bacille (bacillémie initiale ou érosion vasculaire)
- Clinique : signes généraux+++ , toux, dyspnée
- Radiographie de thorax :  
Micronodules disséminés (0,5 à 2 mm)  
aspect en grain de « mil »





# MILIAIRE TUBERCULEUSE

- Biologie : le + svt: absence de BAAR à l'examen direct et en culture
- Anapath++
  - biopsies bronchiques (granulomes)
  - biopsies hépatique ou médullaire +++
- Extension: localisations extra-pulmonaires (hépatique, ostéoarticulaire, urogénitale, oculaire, méningée, laryngée...)

# AUTRES ATTEINTES EXTRAPULMONAIRES

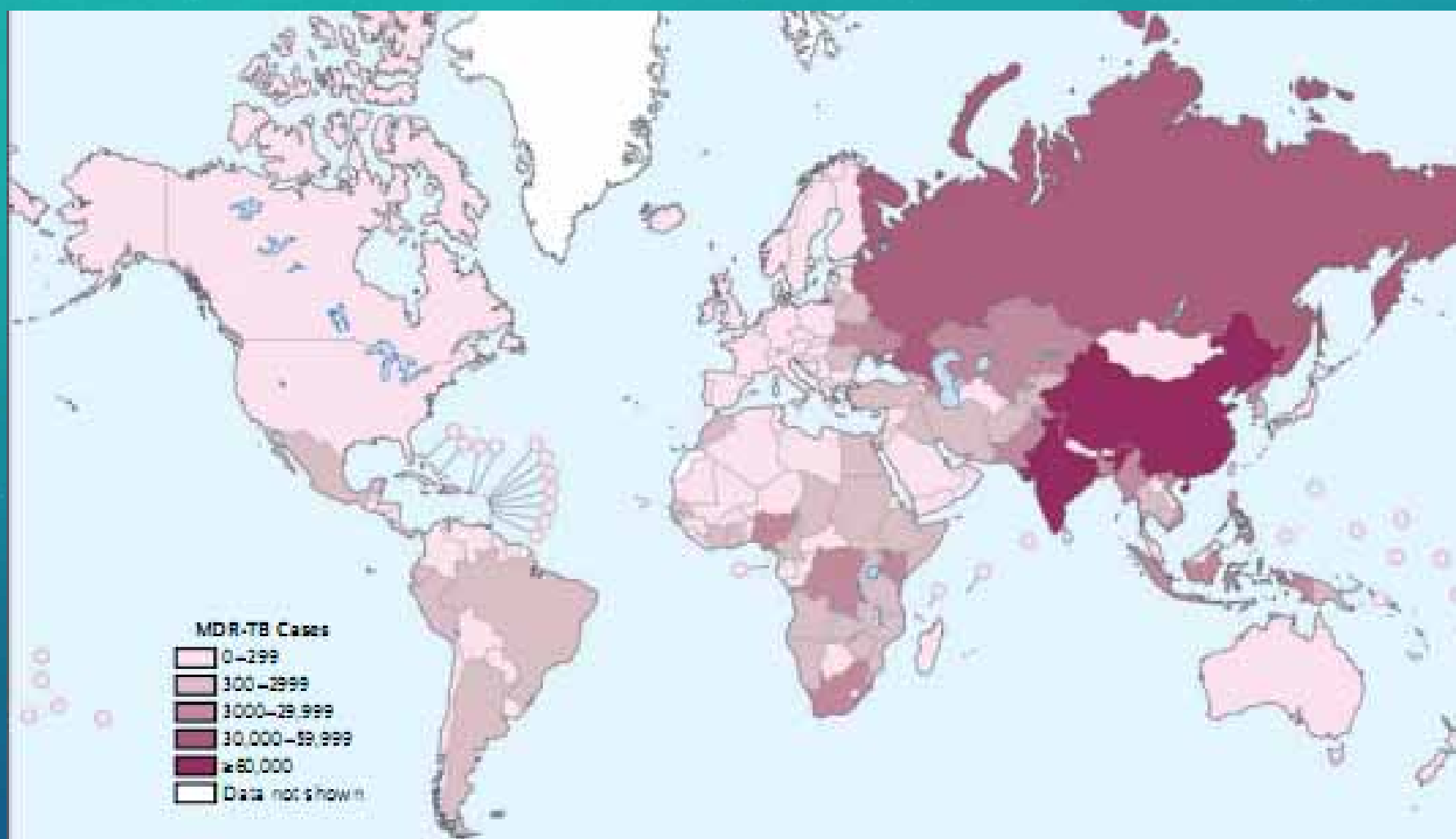
- Hépatique
- Rénale
- Urogénitale(uretère, épididyme, trompes, utérus)
- Méningée ou méningocérébrale
- Iléale ou iléocaecale
- Stomatologique et ORL
- Os et articulations : Mal de pott (spondylodiscite tuberculeuse)
- Médullaire

# TUBERCULOSE ET VIH

- 1/3 des 34 millions de personnes VIH + dans le monde sont infectées par la tuberculose (latente)
- 21 à 34 fois plus de risques de développer une tuberculose maladie.
- La tuberculose et le VIH, qui accélèrent mutuellement leur progression, forment une association meurtrière.
- 2011 : 25% des décès chez les VIH + sont dus à la TB.
- 1,1 million de nouveaux cas de tuberculose chez des personnes positives pour le VIH
- 79% d'entre elles vivant en Afrique.

# TUBERCULOSE MULTI RÉSISTANTE

- Résistance à l'isoniazide et la rifampicine  
(les deux médicaments antituberculeux de première intention ou standard les plus efficaces).
- **Résistance primaire** : infection par le BK déjà résistant
- **Résistance secondaire** : acquise  
Résultat d'un traitement inadapté. L'utilisation inappropriée ou incorrecte des antituberculeux, ou l'utilisation de médicaments de qualité médiocre
- 2011 : 310 000 cas dans le monde
- Près de 60% en Inde, en Chine et en Russie.



**Figure 2. Global Numbers of Cases of Multidrug-Resistant Tuberculosis.**

Shown are the estimated numbers of cases of multidrug-resistant disease (including extensively drug-resistant disease) among cases of pulmonary tuberculosis that were officially reported in 2011.

# TUBERCULOSE MULTI RÉSISTANTE

- Recours à des médicaments de seconde intention.
- Toutefois, les possibilités de traitement de seconde intention sont
  - limitées
  - pas toujours disponibles.
  - longue durée (jusqu'à 2 ans),
  - plus coûteuse
  - peut entraîner de graves effets indésirables.

# TUBERCULOSE ULTRARÉSISTANTE

- Multi résistante (Isoniazide + Rifampicine)
  - + R aux Fluoroquinolones
  - + R à  $\geq 1$  aminoside autre que la streptomycine (kanamycine /amikacine/ capréomycine)

PRISE EN CHARGE

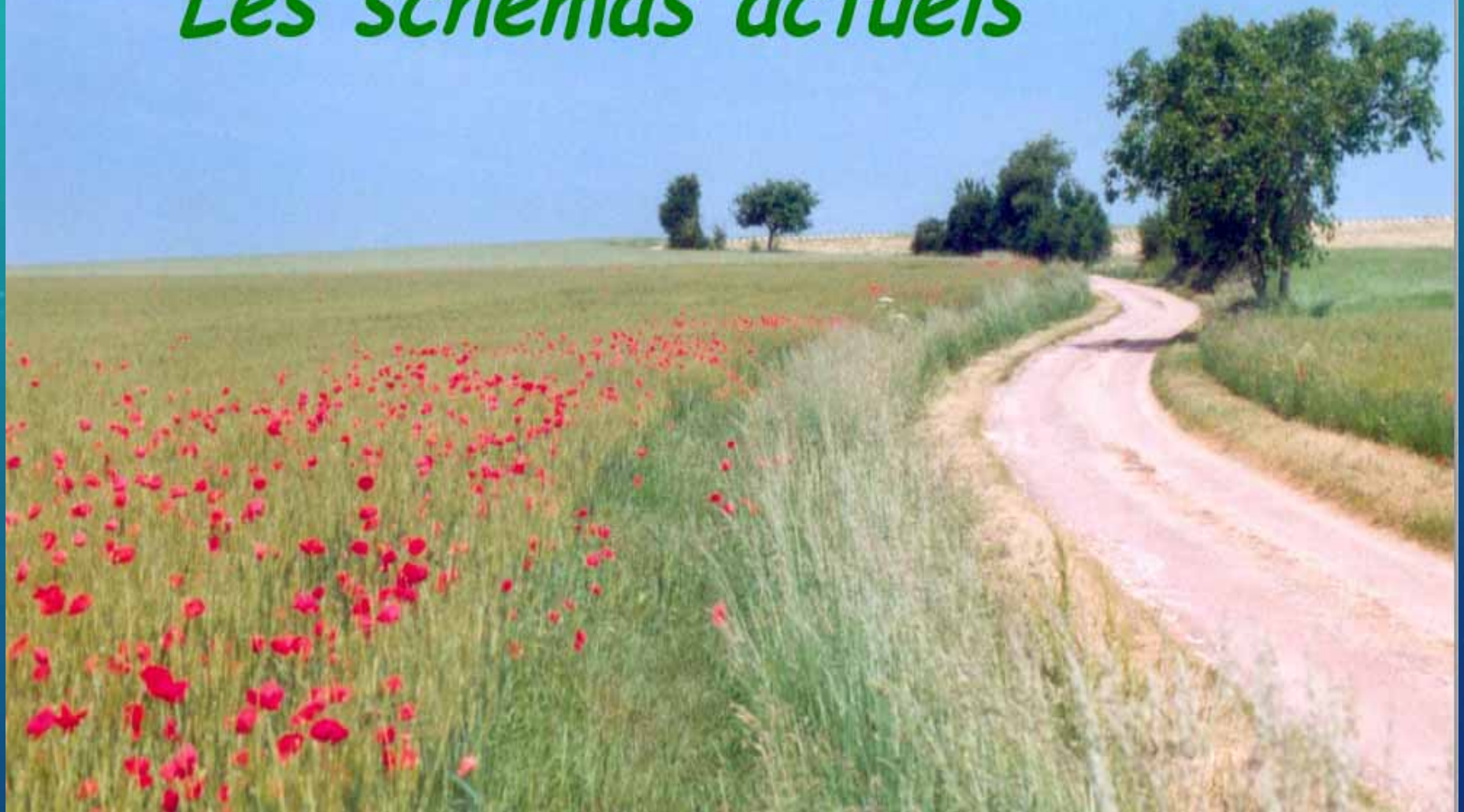


## Sanatorium



**Fig. 2.** Typical set-up of the TB patients spontaneously recovered from TB (left: male ward; right: female ward) in the fresh mountain air at the Swiss Alpine Clinic (Heiligenschwendi, 1900).

# *Les schémas actuels*



# PRISE EN CHARGE/ RECOMMANDATION OMS TUBERCULOSE MALADIE

- Maladie à déclaration obligatoire
- Isolement
- Bilan pré thérapeutique (hépatique, urinaire, uricémie, examen ophtalmologique avec vision des couleurs)
- DOTS

# PRISE EN CHARGE/ RECOMMANDATION OMS

## TUBERCULOSE MALADIE

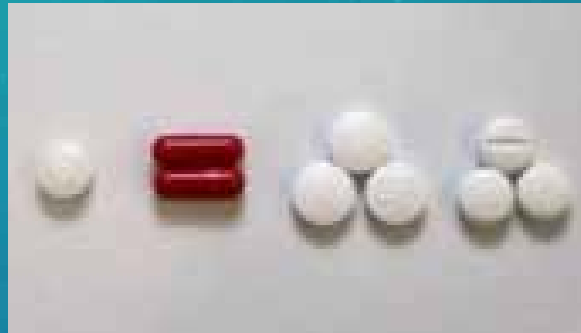
Phase d'attaque (4 antituberculeux) pendant 2 mois

Isoniazide

Rifampicine

Ethambutol

Pyrazinamide



Phase d'entretien (2 antituberculeux ) pendant 4 mois

Isoniazide

Rifampicine

Pyridoxine (vit B6 ) associée pour éviter les neuropathie périphériques induites par l'isoniazide

# DÉPISTAGE DES CONTACTS

occasionnel

Régulier  
même lieu fermé  
(cantine, atelier, club de sport, etc.)

Étroit  
(famille, travail, classe, cellule)

patient

## PRISE EN CHARGE/ RECOMMANDATION OMS TUBERCULOSE LATENTE

- Isoniazide 300 mg/j - 6 mois  
- 9 mois ou + (patient VIH)
- Isoniazide 300 mg + Rifampicine 600 mg/j – 3 mois
- Isoniazide 900 mg + Rifampicine 600 mg 2 fois/ sem - 3 mois
- Isoniazide 900 mg + Rifapentine 900 mg 1 fois/sem – 3 mois

# SURVEILLANCE

- **Clinique**: symptômes respiratoires et généraux, effets secondaires, observance (mensuelle)
- **Radiographie thoracique**: 1 mois, 3 mois et fin de traitement
- **Bilan hépatique** hebdomadaire pendant le 1er mois (discuté au delà sauf FDR..) :
  - accepter transaminases  $< 5N$  (35%),
  - arrêt INH et PZA si  $> 5N$ ,
  - et de tous les médicaments si hépatite symptomatique
- **Bactériologie** mensuelle jusqu'à négativation (85% à 2m)



# EVOLUTION ET COMPLICATIONS

- Favorable vers la guérison
- Rechute
- Séquelles pulmonaires
- Tuberculose multi résistante
- Tuberculose ultra résistante



# PRÉVENTION

- Diagnostic et traitement précoce des formes contagieuses
- Déclaration obligatoire (rapide++) ; dépistage et chimioprophylaxie éventuelle des cas contact après enquête et évaluation (environnement, FDR des cas contact..) par MT ou services médico-sociaux spécialisés
- Dépistage dans groupes à risque
- Vaccination par le BCG..en rediscussion (abandonnée partiellement voire complètement dans certains pays)
- Prévention des tuberculoses nosocomiales

# VACCINATION BCG

Vaccin vivant atténué -> stimulation de la réponse immunitaire spécifique

- Immunité installée quelque mois après la vaccination
- Durée de l'immunité variable d'un sujet à l'autre

**Formes graves du nourrisson / jeune enfant** (Méningite et Tuberculose miliaire)

- 75 – 85 % (résultats des études cas-témoins des 20 dernières années)
- Efficacité reconnue

Recommandations OMS : dans les pays à incidence élevée de tuberculose, il est recommandé de vacciner une seule fois après la naissance sans contrôle tuberculinique ultérieur

# TUBERCULOSE MULTI RÉSIANTE

## GROUPS OF FIRST AND SECOND-LINE ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

GROUP NAME	ANTI-TUBERCULOSIS AGENT	ABBREVIATION
<b>First-line oral agents</b>	Isoniazid Rifampin/Rifampicin Ethambutol Pyrazinamide	H (Inh) R (Rif) E (Emb) Z (Pza)
<b>Second-line parenteral agents (injectable anti-tuberculosis drugs)</b>	Kanamycin Amikacin Capreomycin	Km Amk Cm
<b>Fluoroquinolones</b>	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin Ofloxacin	Lfx Mfx Gfx Ofx
<b>Oral bacteriostatic second-line anti-tuberculosis drugs</b>	Ethionamide Prothionamide Cycloserine Terizidone Para-aminosalicylic acid	Eto Pto Cs Trd Pas
<b>Group 5 anti-tuberculosis drugs</b>	Clofazimine Linezolid Amoxicillin/Clavulanate Imipenem/Cilastin Clarithromycin	Cfz Lzd Amx/Clv Ipm/Cln Clr

# TUBERCULOSE MULTI RÉSISTANTE

Quatre antituberculeux de 2eme ligne avec le **pyrazinamide**

un **fluoroquinolone**,

un **agent parenteral** (aminoside),

**l'ethionamide** ou **prothionamide** et

soit la **cycloserine** ou le **PAS**

(acide para-aminosalicylique)

si la cycloserine est contre indiquée





**Tuberculose**

**Tuberculose  
ultra résistante**

**Tuberculose  
multi résistante**

Antituberculeux  
1ere ligne  
Vaccination BCG



Antituberculeux  
2eme ligne

# PERSPECTIVES


## ↓ DURÉE DU TRAITEMENT (4 MOIS)

Trial or Investigational Drug	Description
Treatment of drug-sensitive active disease	
RE Mox	Standard 6-mo regimen vs. two 4-mo regimens including moxifloxacin
OFLOTUB III	Standard 6-mo regimen vs. 4-mo regimen including gatifloxacin
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
Multiple trials	Increased doses of rifampin and rifapentine



### CANDIDATE TUBERCULOSIS DRUGS IN CLINICAL TRIALS

CLASS	DRUG	TRIAL PHASE	DEVELOPER	MECHANISM OF ACTION	COMMENTS
Fluoroquinolone	Moxifloxacin	3	Bayer/GATB	-Inhibition of Topoisomerase IV and DNA gyrase	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Q-T interval prolongation: avoid use with long Q-T syndrome and caution when using with other drugs prolonging Q-T</li> <li>- Optimal doses not established</li> <li>- Gatifloxacin: More frequent dysglycemia; Not commercially available at present</li> <li>- Phase III trials to reduce treatment to 4 months:</li> <li>- Gatifloxacin (Ofotub III trial)- results available mid-2013</li> <li>- Moxifloxacin - REMox trial to be completed late 2014</li> </ul>
	Gatifloxacin	3	WHO		
	Levofloxacin	2	Janssen; generics now available		
Nitroimidazole	Delamanid (OPC-67683)	3	Otsuka	-For replicating <i>M.tb</i> bacilli - inhibition of mycolic acid synthesis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Q-T interval prolongation</li> <li>- Mild antagonism with bedaquiline, probably has no substantial effect on sterilizing activity of combination use</li> <li>- Delamanid - NDA for accelerated approval has been filed with EMA; Phase III trial initiated</li> <li>- Phase IIB trial of PA-824 in combination with Pza and Mfx initiated</li> </ul>
	PA-824	2	GATB	-For non-replicating <i>M.tb</i> bacilli - generation of highly reactive nitrogen radicals	
Diarylquinoline	Bedaquiline (TMC-207)	2	Janssen	-Inhibition of ATP synthase	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Q-T interval prolongation</li> <li>- Metabolized by CYP3A4: with rifampin, AUC decreases by at least 50%</li> <li>- Excellent sterilizing activity and remarkable synergy with PZA</li> <li>- Prolonged tissue concentrations</li> <li>- Accelerated approval granted recently by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of multi-drug resistant tuberculosis. Phase III trial to begin mid-2013</li> </ul>
Oxazolidinone*	Sutezolid (PNU 100480)	2	Pfizer	-Inhibition of translation by binding at the "A" site of peptidyl transferase center	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Whether hematologic and neurologic toxicity will be decreased vs. Linezolid is unknown</li> <li>- Appear to have good sterilizing activity</li> <li>- High barrier to development of resistance</li> <li>- Sutezolid Phase IIA (EBA) trial completed</li> <li>- AZD Phase IIA (EBA) trial now underway</li> </ul>
	AZD 5847	2	Astra Zeneca		
Ethylenediamine	SQ109	2	Sequella	-Inhibition of MmpL3 transporter of trehalose mycolate across cell membrane for incorporation into cell wall	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase 2b MAMS trial will evaluate four new treatment regimens including SQ109, an increased dose of Rif, and Mfx, in early 2013</li> <li>- Appears to have high barrier to development of resistance</li> </ul>



# The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis

Interim policy guidance

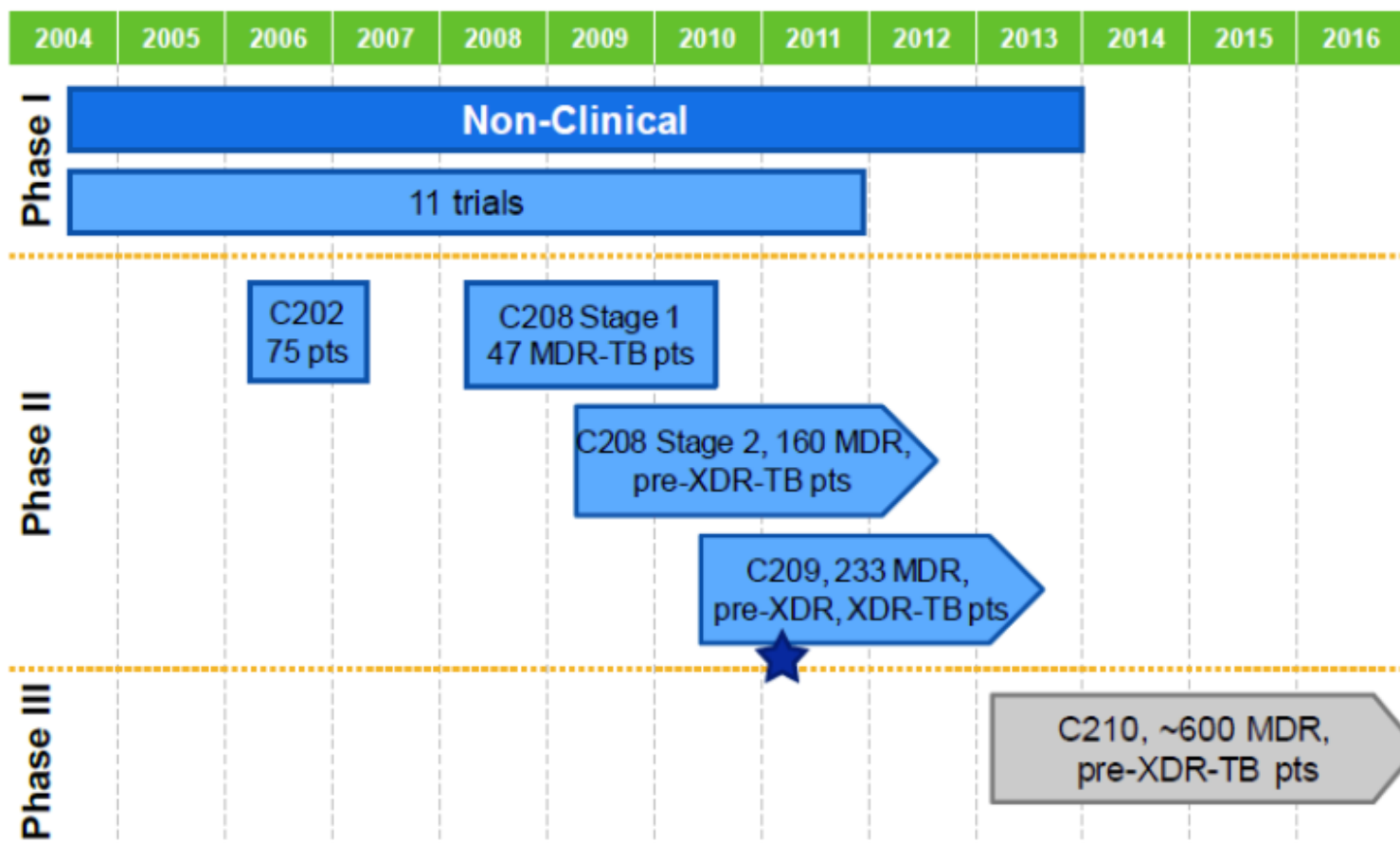


# BEDAQUILLINE

Bedaquiline is a diarylquinoline antimycobacterial drug that inhibits mycobacterial ATP (adenosine 5'-triphosphate) synthase, an enzyme that is essential for the generation of energy in *Mycobacterium tuberculosis*.

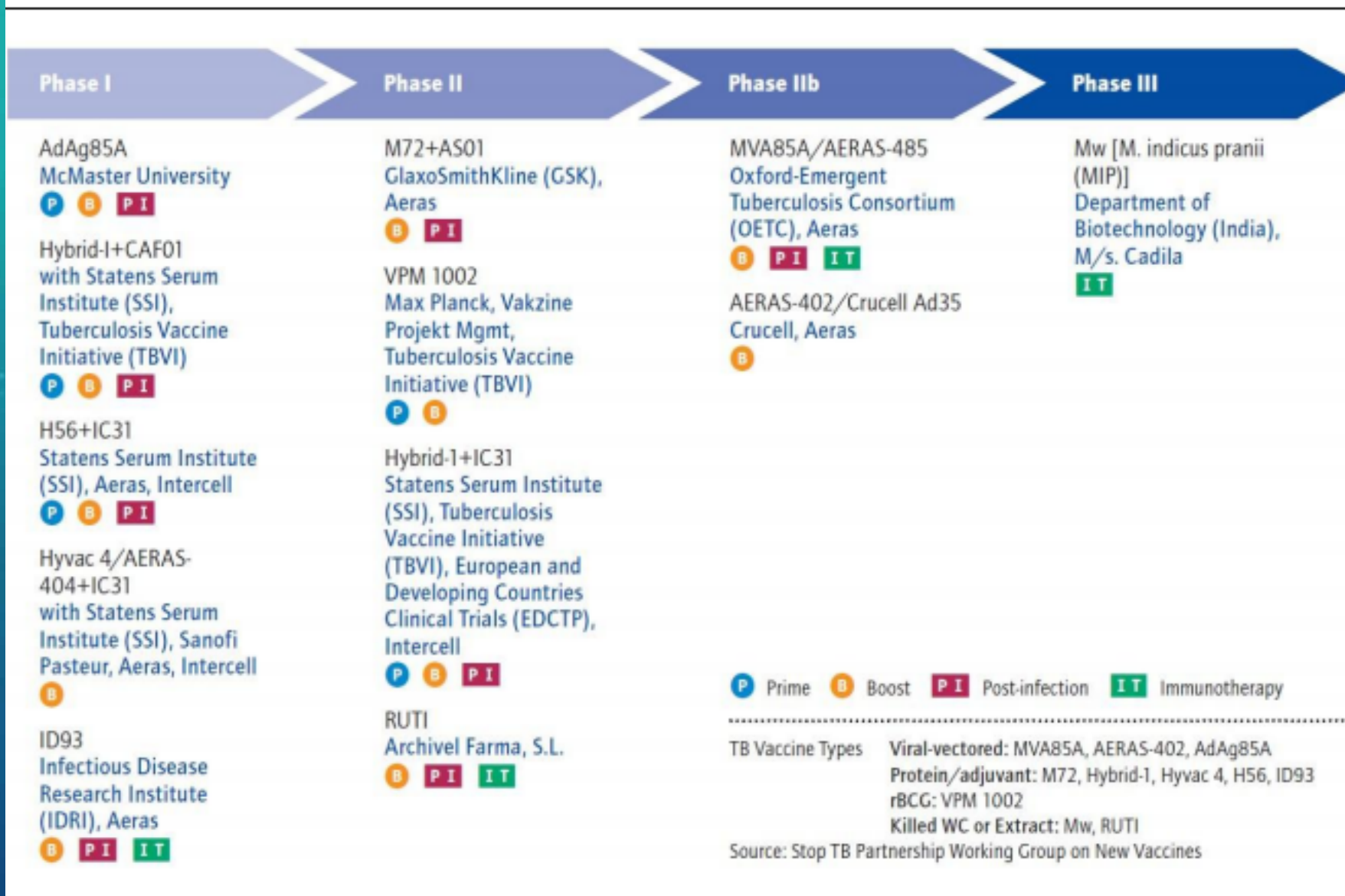
Treatment Outcome	Bedaquiline/BR N = 66	Placebo/BR N = 66
Cure	38 (57.6)	21 (31.8)
Failure	5 (7.6)	20 (30.3)
Death	6 (9.1)	1 (1.5)
Transferred out/default*	17 (25.8)	24 (34.8)

Fig 2: Development plan for bedaquiline and studies from which data were reviewed



★ February 2011: Clin EoP II Discussion

## GLOBAL TB VACCINE PIPELINE



## CONCLUSION

- Véritable problème de santé public
- S'avoir penser et faire le diagnostic
- Suivre les recommandations de l'OMS pour bien traiter les patients
- Faire le diagnostic de la tuberculose latente et traiter les personnes à risque



Though many people consider TB a disease of the past, 1.6 million people died from TB and there were 8.8 million new TB cases in 2005.

**A World Free of TB** illustrates the realities of the epidemic today and its devastation on communities in some of the world's poorest countries.

# MERCI

For more information about global TB control and the work of WHO Stop TB Department and the Stop TB Partnership, please go to:

[www.who.int/tb](http://www.who.int/tb) or [www.stoptb.org](http://www.stoptb.org)



**Stop TB Partnership**





