

# La tuberculose: paradigme de maladie inégalitaire



Philippe Sansonetti  
Leçon #4  
Collège de France  
16 janvier 2013



# Bref historique de la tuberculose



L'une des plus anciennes maladies connues de l'homme

Le cas le plus ancien détecté sans ambiguïté d'infection par *Mycobacterium tuberculosis* remonte à 17 000 ans dans une espèce éteinte de bison (Rotschild B et coll. 2001. Clin Infect Dis)

Avicenne (980-1037) décrit clairement certains symptômes de la maladie

Le terme de "tuberculose" est introduit par Schönlein (1793-1864)

Villemin démontre la contagiosité de la tuberculose (1827-1892)

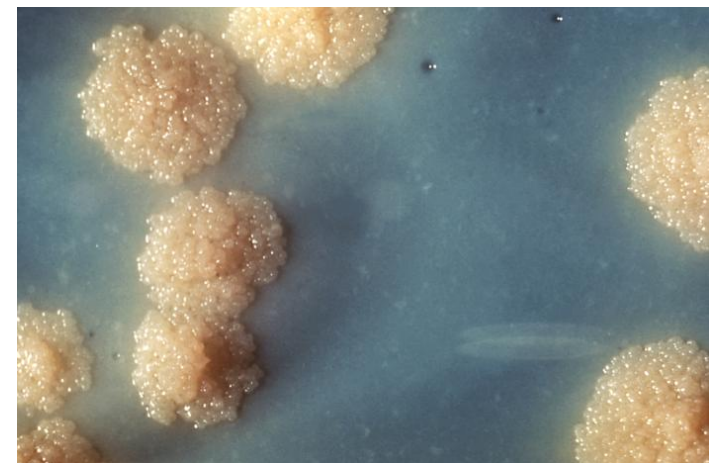
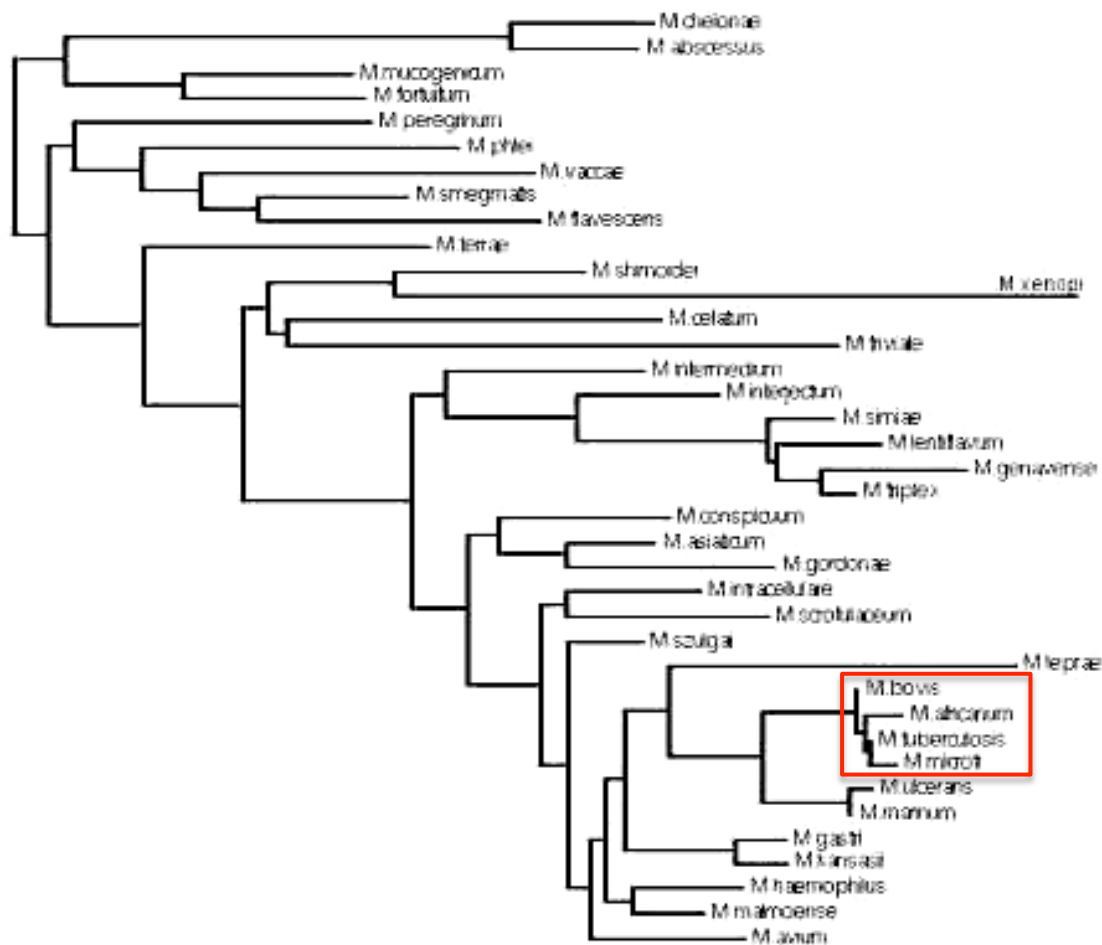
Pasteur établit la théorie infectieuse des maladies (1822-1892)

Koch identifie *M. tuberculosis* comme l'agent causal de la maladie (1843-1910).

# Etiologie de la tuberculose

Agent étiologique: *Mycobacterium tuberculosis* = BK, croissance extrêmement lente (très rarement *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*)

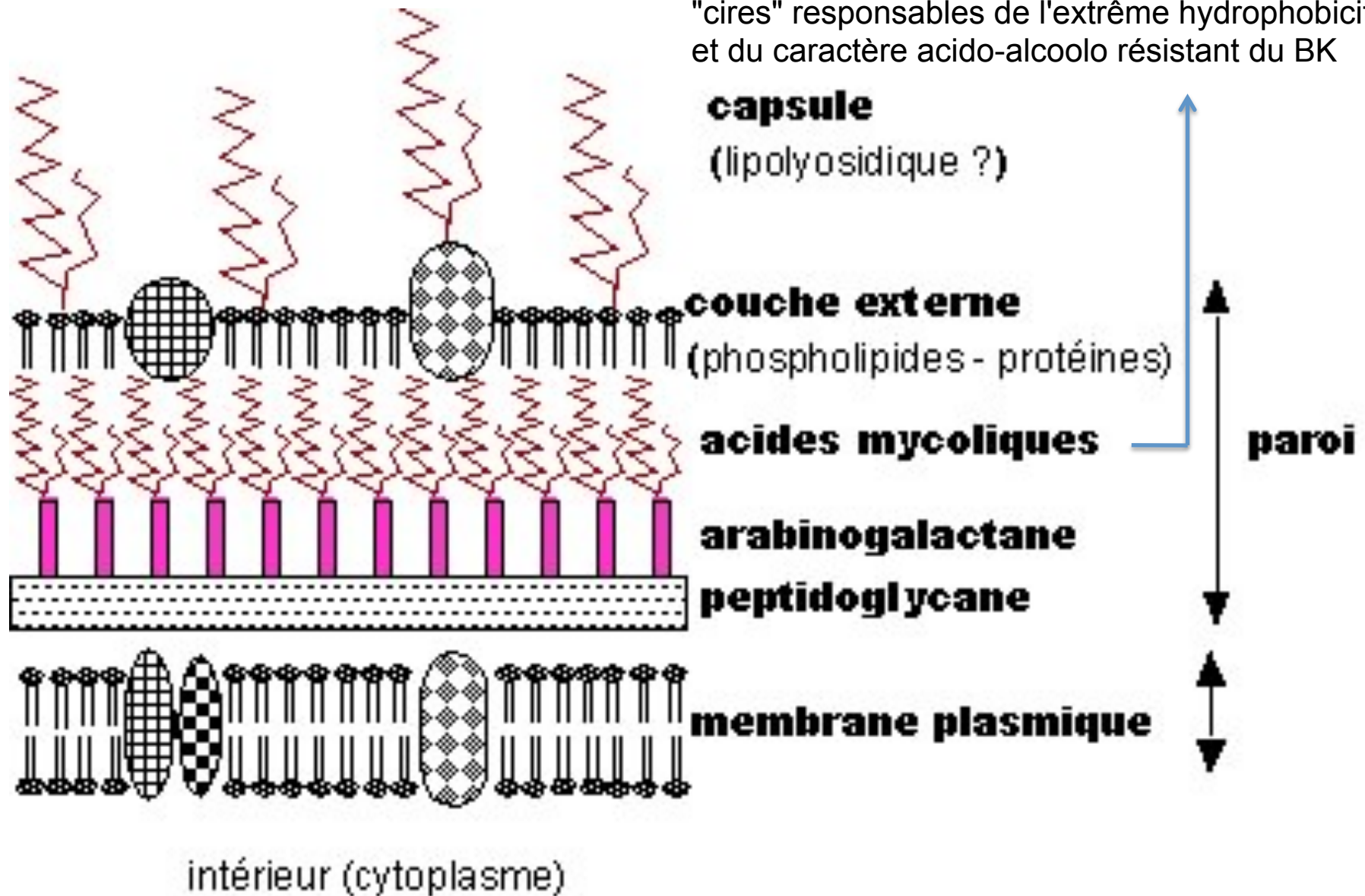
*M. kansasii*, *M. avium* appartiennent au groupe des mycobactéries non tuberculeuses





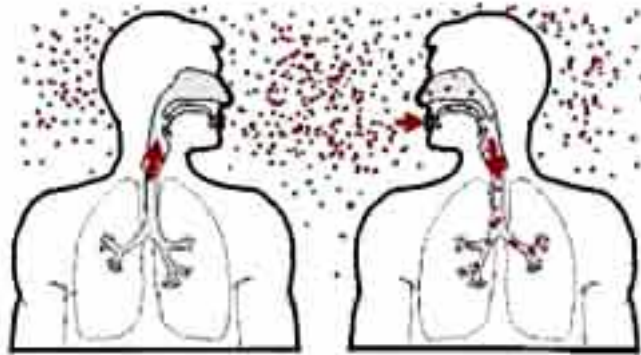
# Enveloppe de *M. tuberculosis*

"cires" responsables de l'extrême hydrophobicité et du caractère acido-alcool résistant du BK





# Physiopathologie de la tuberculose



Contamination par *M. tuberculosis* = aérienne

Concerne 1/3 de la population humaine

Chez la plupart des individus infectés, la "tuberculose infection" est marquée par un équilibre qualifié de "latence"

Seulement 5-10 % développent la "tuberculose maladie" (forme active).

La compréhension de la physiopathologie de la tuberculose passe donc par l'élucidation des mécanismes de la latence et des facteurs menant à sa rupture.

# Physiopathologie de la tuberculose (tuberculose infection)

## Primo-infection

**Chancre d'inoculation:** les BK inhalés (DI = 1 bactérie !) se fixent dans un lobe pulmonaire (macrophage alvéolaire) et la réaction inflammatoire recrute des macrophages / cellules dendritiques où les BK peuvent se multiplier et être transmis d'une cellule à l'autre.

**Adénopathies:** les BK disséminent vers les ganglions médiastinaux, puis de manière systémique. A ce stade, l'individu infecté développe une hypersensibilité cellulaire à la tuberculine

IDR Tuberculine  
+++

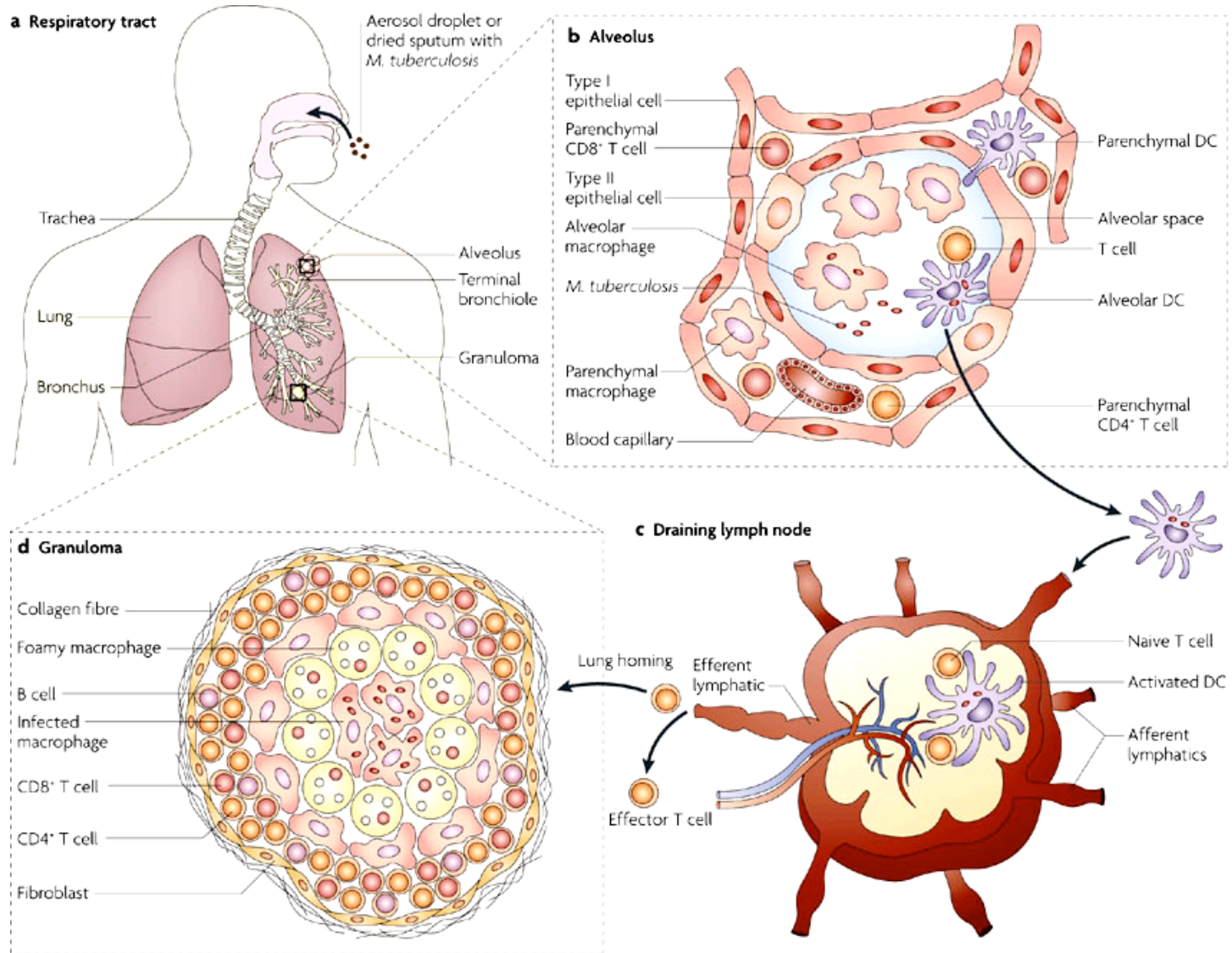


**Follicules / granulomes:** les macrophages infectés stimulés par les cellules T primées accroissent leur capacité bactéricide et présentent une transition en cellules multinuclées (cellules géantes) qui circonscrivent le chancre d'inoculation et forment un follicule / granulome au sein duquel s'effectue la "caséification".

L'ensemble des follicules se regroupent en une formation tuberculoïde visible macroscopiquement.

Les follicules s'entourent d'une capsule (processus de confinement). La plupart des BK sont tués mais certains peuvent entrer en état de quiescence (conditions anaérobies)

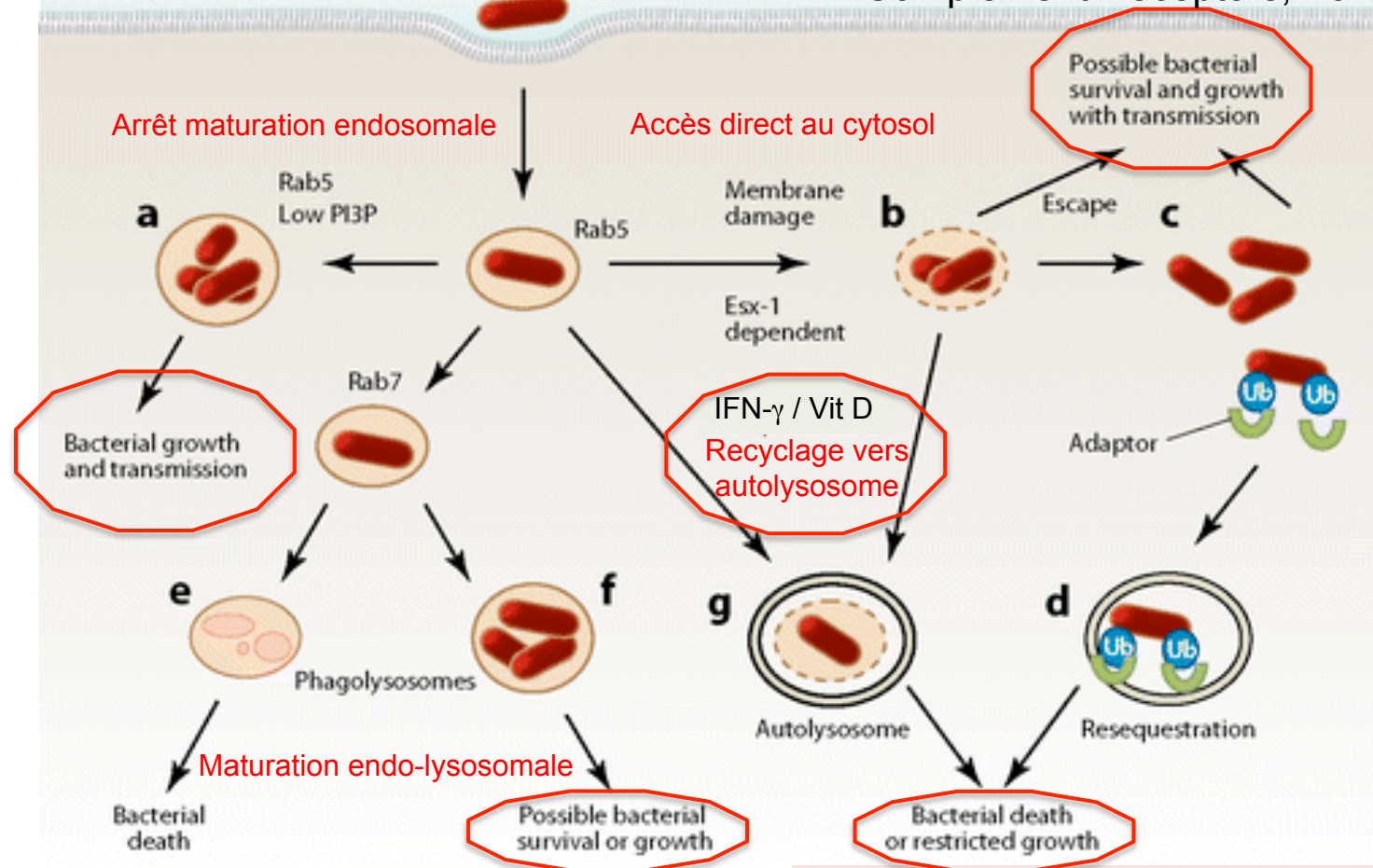
# Physiopathologie de la tuberculose





# Options possibles pour *M. tuberculosis* en position intracellulaire

Récepteurs: C-type lectins, Scavenging Receptors, Complement Receptors, Fc Receptors



Philips JA, Ernst JD. 2012.  
Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 7:353–84

Première cible = macrophage alvéolaire  
Autres cibles: monocytes, PNN, DC  
DC myéloïdes = population majoritairement infectée dans ganglions lymphoïdes drainants

## Appareils de sécrétion de type VII de *M. tuberculosis*: Esx-1- 5

Cinq appareils de sécrétion de type VII (Abdallah AM et coll. 2007. Nat Rev Microbiol), Esx1-5 permettent à *M. tuberculosis* de transporter ses effecteurs de virulence à travers son enveloppe complexe et imperméable.

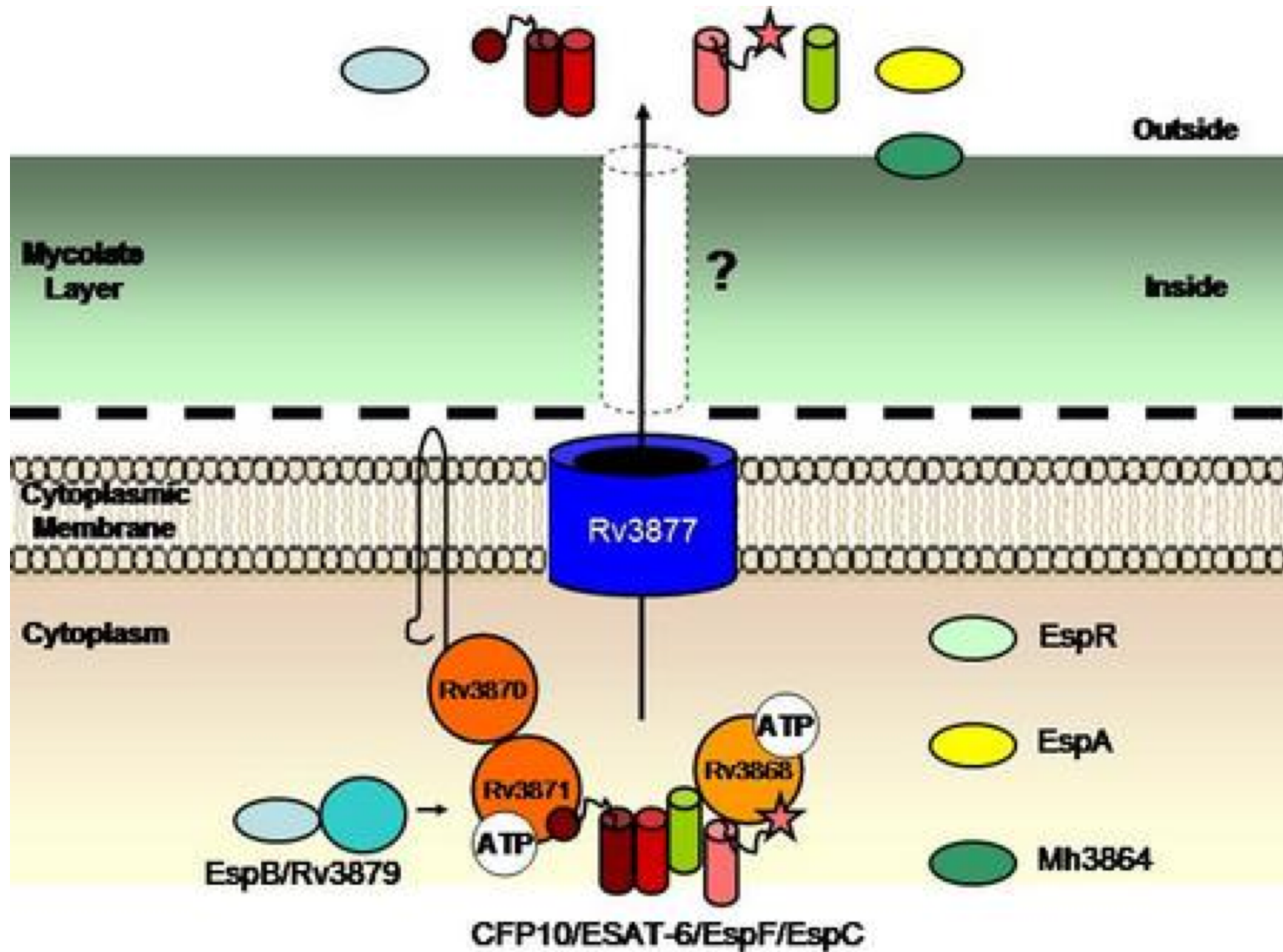
Chacun des cinq loci code pour une machinerie de sécrétion et pour un certain nombre de protéines sécrétées - 20 au total - appelées WXG100 (environ 100 aa et une extrémité N-term en épingle à cheveux: Trp-Xaa-Gly = WXG).

Les fonctions de ces effecteurs WXG sont encore mal définies mais jouent un rôle important dans la régulation de la réponse immunitaire innée et adaptative.

Mieux étudié = Esx-1. Délété dans la souche de BCG, largement responsable de l'atténuation.

Esx-1 semble agir grâce à la capacité de certains de ses effecteurs d'induire l'altération de la membrane phago/endosomale, permettant l'accès de la bactérie dans le cytosol et son éventuel passage de cellule à cellule (de Jonge MI et coll. 2007. J. Bacteriol)

# Appareil de sécrétion de type VII de *M. tuberculosis*: Esx-1

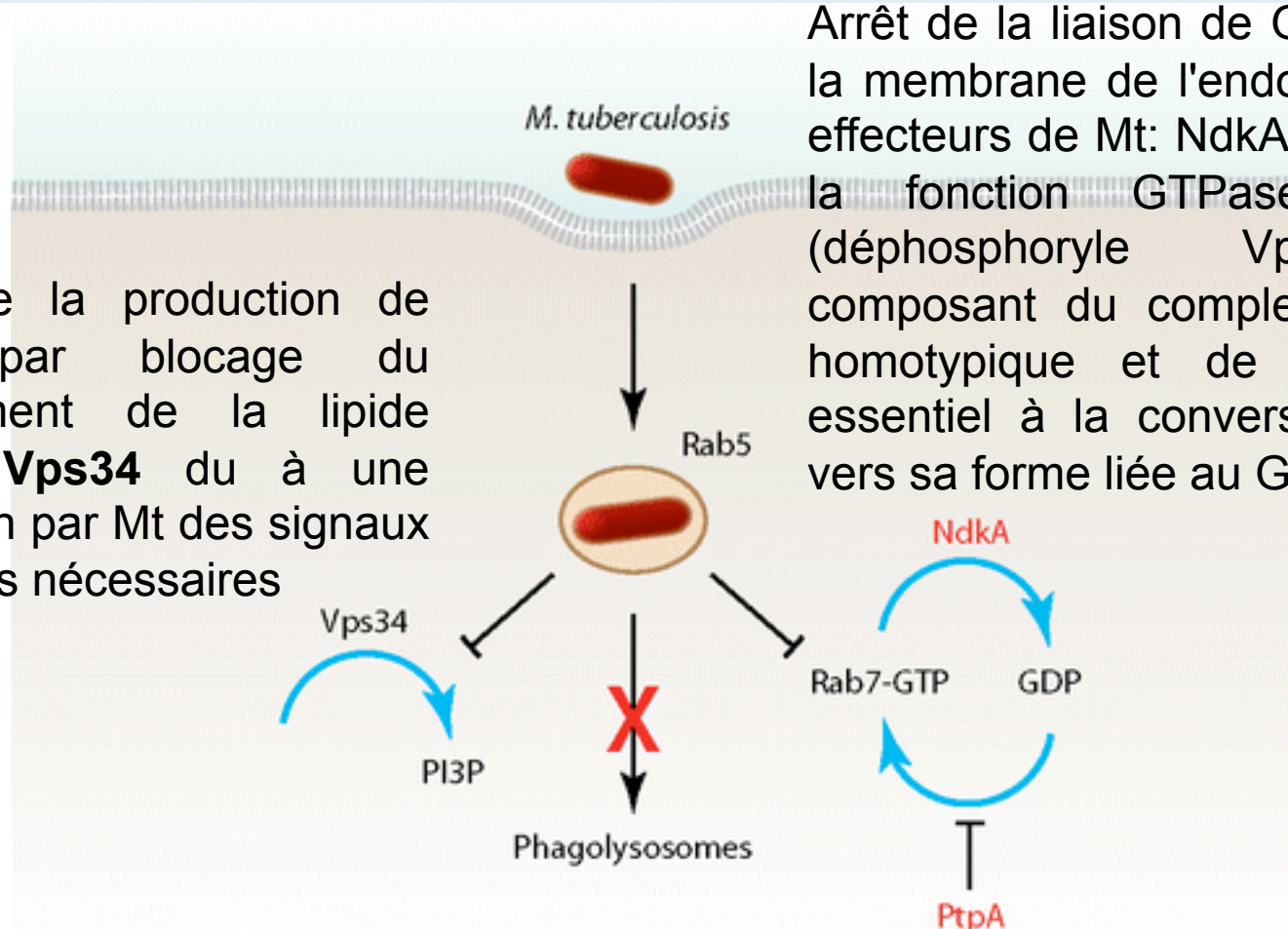




## Mécanismes d'arrêt de la maturation endosomale par *M. tuberculosis*

Arrêt de la production de PI3P par blocage du recrutement de la lipide kinase **Vps34** du à une altération par Mt des signaux calciques nécessaires

Arrêt de la liaison de GTP à Rab7 à la membrane de l'endosome par les effecteurs de Mt: NdkA (activation de la fonction GTPase) et PtpA (déphosphoryle Vps33B, un composant du complexe de fusion homotypique et de tri protéique essentiel à la conversion de Rab7 vers sa forme liée au GTP)

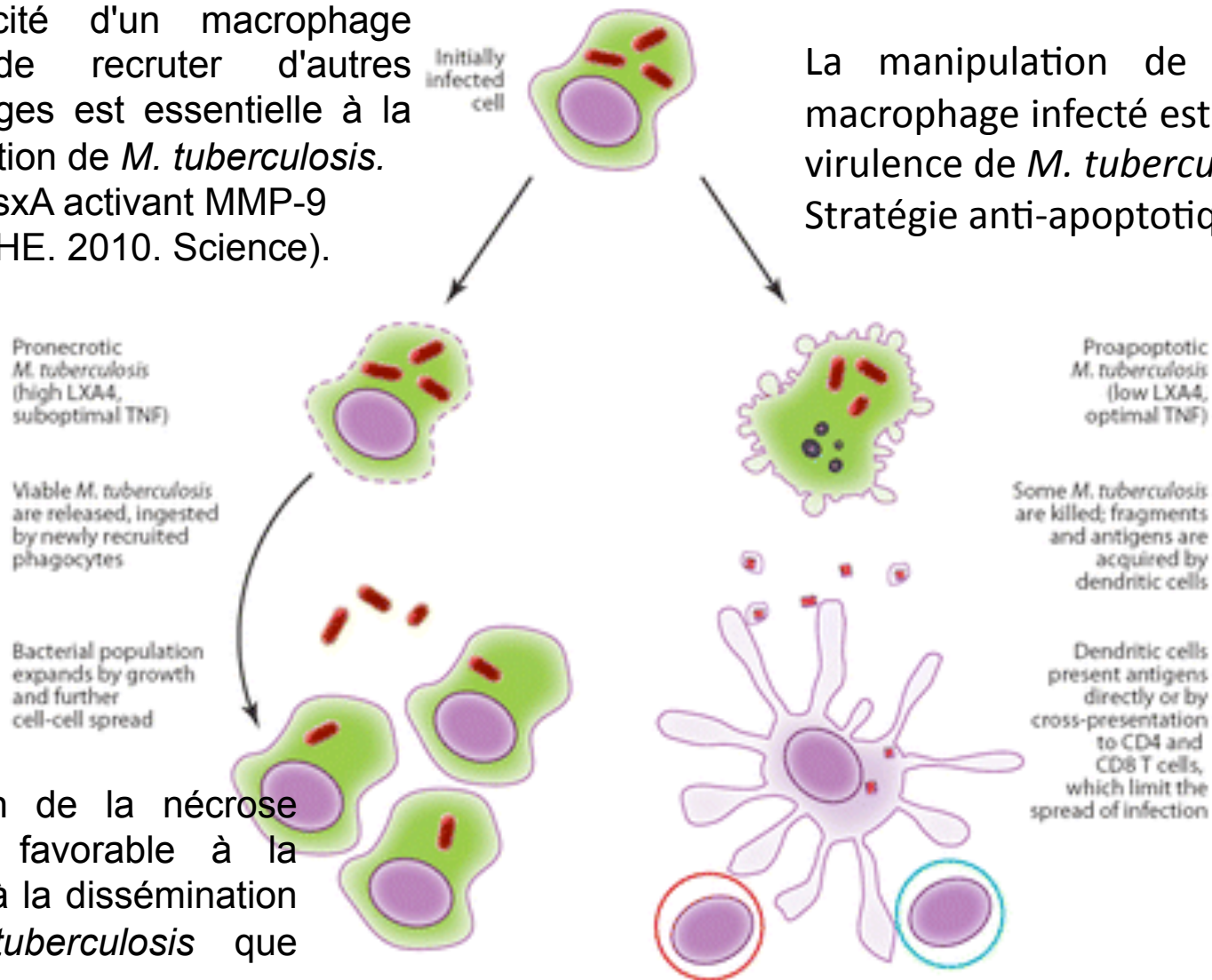


Arrêt du recrutement de Rab7 sur la membrane de l'endosome précoce = absence de fusion phagolysosomale

# Passage de cellule à cellule, dissémination de *M. tuberculosis*

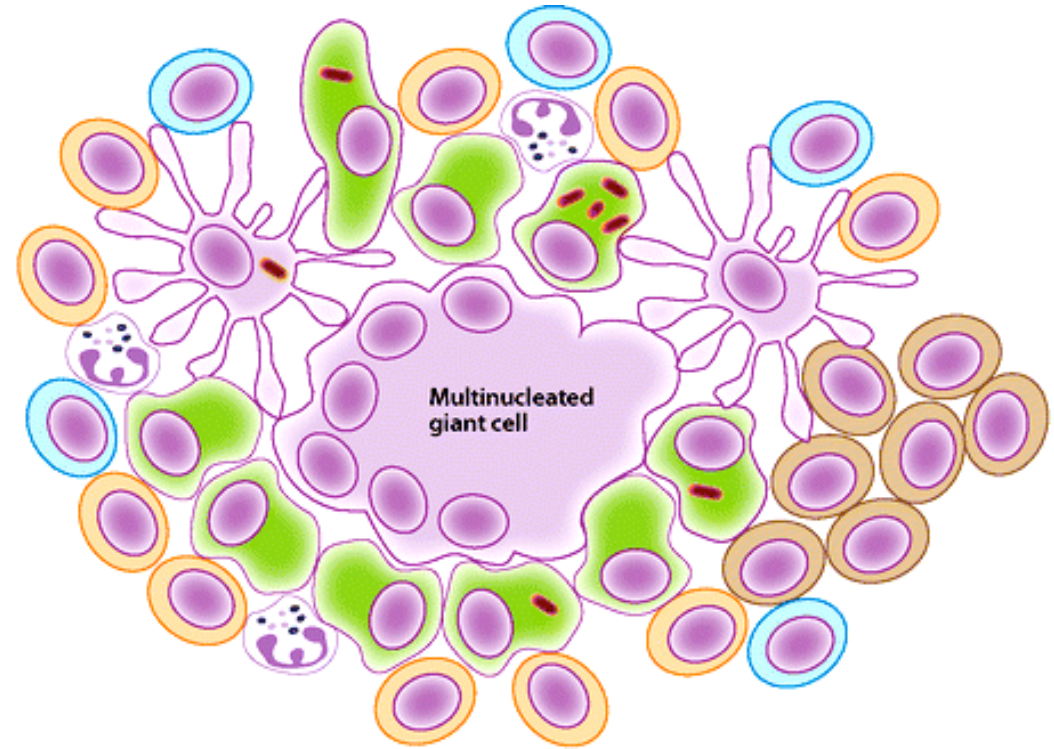
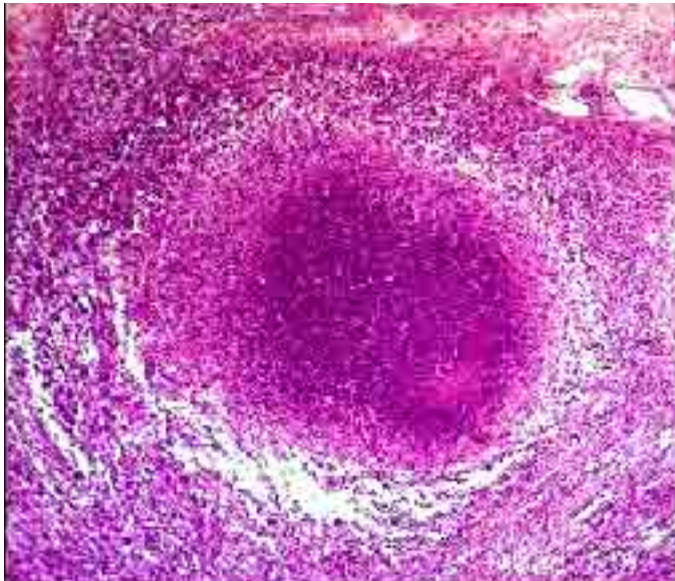
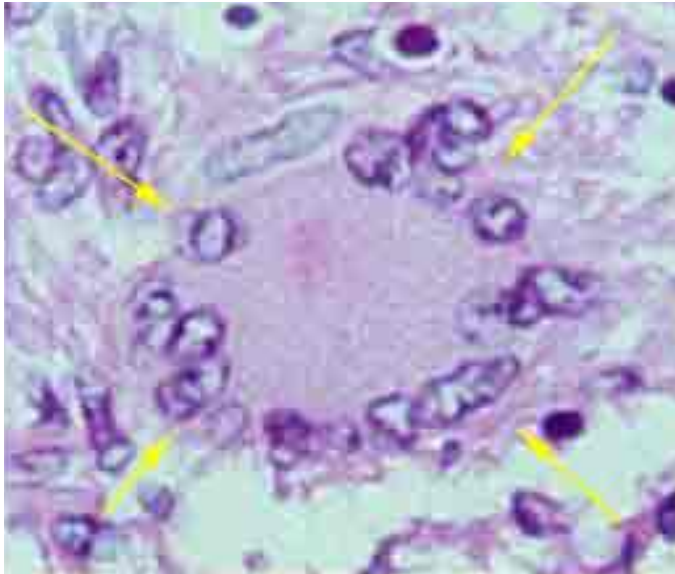
La capacité d'un macrophage infecté de recruter d'autres macrophages est essentielle à la dissémination de *M. tuberculosis*.  
Rôle de EsxA activant MMP-9  
(Volkman HE. 2010. Science).

La manipulation de la mort du macrophage infecté est un facteur de virulence de *M. tuberculosis*.  
Stratégie anti-apoptotique à analyser.



L'induction de la nécrose est plus favorable à la survie et à la dissémination de *M. tuberculosis* que l'apoptose

# Granulome tuberculeux



Philips JA, Ernst JD. 2012.



# Physiopathologie de la tuberculose (tuberculose maladie)

L'évolution de la primo-infection peut se faire vers la stérilisation totale avec guérison, ou vers la maladie

## **Tuberculose Maladie**

Elle correspond au réveil des BK quiescents. Chez certains patients, le caseum du follicule pulmonaire se ramollit sous l'action de facteurs encore inconnus, provoquant une réaction d'hypersensibilité exagérée. L'évacuation bronchique du caseum folliculaire crée une caverne.

Les BK échappent à leur état de quiescence (conditions aérobies ?) et se multiplient activement en position extracellulaire.

Le patient est bacillifère (hautement contagieux)

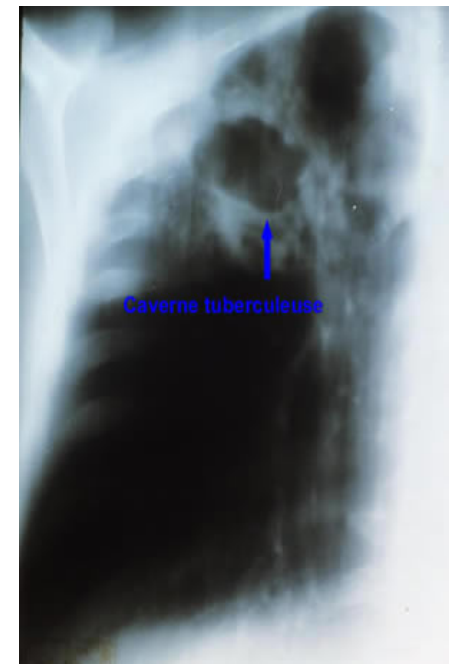
La guérison spontanée est rare à ce stade

D'autres localisations sont possibles: plèvres, rein, os et articulations, organes génitaux, méninges

# Caverne tuberculeuse



Rx standard



Tomographie



Scanner

# Sensibilité à la tuberculose: facteurs génétiques

A côté des facteurs environnementaux tels pauvreté et immunosuppression, des facteurs génétiques ont été très tôt incriminés.

Des études chez des jumeaux, entamées dès les années 30, ont suggéré une héritabilité du risque de maladie tuberculeuse.

Après l'introduction du test à la tuberculine (sous-cutané par Pirquet et intradermique par Mantoux) il devint évident que de nombreux individus étaient contaminés, mais que seule une partie d'entre eux développaient une tuberculose active. Pourquoi ?

Environnement, génétique ?

De nombreuses études ont rapporté une liaison entre groupe HLA et sensibilité à la tuberculose maladie sans qu'elles ne soient généralement répliquées.

# Sensibilité à la tuberculose: facteurs génétiques

Sensibilité Mendélienne aux infections à mycobactéries:

IL-12-IFN- $\gamma$  (voie cruciale pour la résistance à TB).

1996: déficit dans l'expression de IFN-gamma récepteur entraînant la sensibilité aux infections mycobactériennes (Newport MJ et coll. 1996. N Engl J Med)

Autres mutations identifiées créant le concept de "Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases (MSMD): IFNGR1, IFNGR2, IL12RB1, STAT1, NEMO (Jouanguy E et al. 1996. N Engl J Med; Dorman SF et coll. 2004. Lancet)

Ces patients souffrent en général d'infections disséminées par le BCG, ou d'infections par des mycobactéries atypiques comme *M. avium*. Ils sont néanmoins plus sensibles à la tuberculose maladie (Casanova JL & Abel L. 2007. Science).

Rôle plus important de ces traits transmis sur un mode Mendélien à explorer, en particulier sur des populations à haut niveau de consanguinité (Alcaïs et coll. 2009. J Clin Invest).

Une étiologie multigénique paraît plus probable bien que la recherche d'un gène dominant reste prioritaire. De nombreux loci ont été impliqués dans la sensibilité humaine à la tuberculose maladie sur la base d'études de liaison et de gènes candidats (HLA-D, NRAMP1, IL-12RB1). Degré moyen de replication.

Une étude récente sur des populations de Ghana, Gambie et Malawi ont identifié par GWAS une région sur le chromosome 18q11.2 suggérant un effet régulateur sur un gène inconnu (Thybet et coll. 2010. Nat Genet).



# Diagnostic de la tuberculose

Détection radiologique des lésions (infiltrat et/ou cavernes)

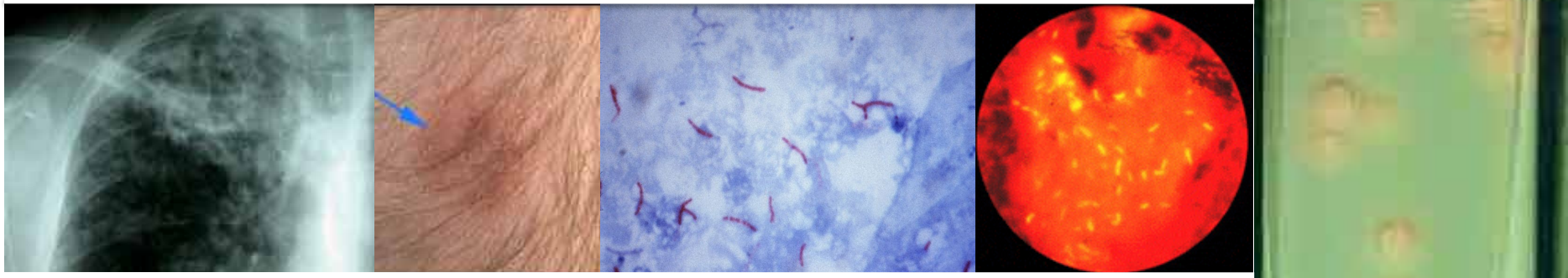
Détection de l'hypersensibilité à la tuberculine

Mise en évidence des BK dans les produits pathologiques: crachats et tubages gastriques par la coloration de Ziehl ou l'auramine

Culture/ isolement sur milieu de Loewenstein (plusieurs semaines)

Test niacine

Biologie moléculaire (amorces spécifiques du BK)



Rx

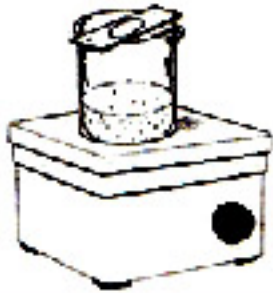
IDR

Ziehl

Auramine

Loewenstein

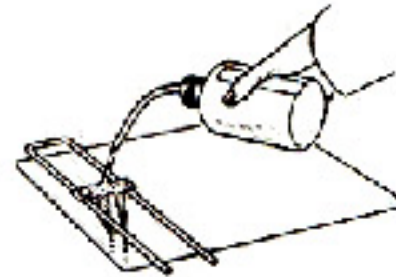
# Coloration de Ziehl



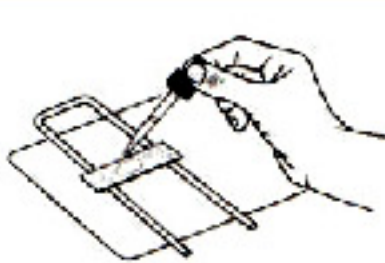
**1** Cover smear with carbolfuchsin. Steam over boiling water for 8 minutes. Add additional stain if stain boils off.



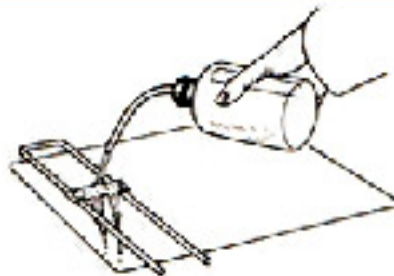
**2** After slide has cooled decolorize with acid-alcohol for 15 to 20 seconds.



**3** Stop decolorization action of acid-rinsing briefly with water.



**4** Counterstain with methylene blue for 30 seconds.

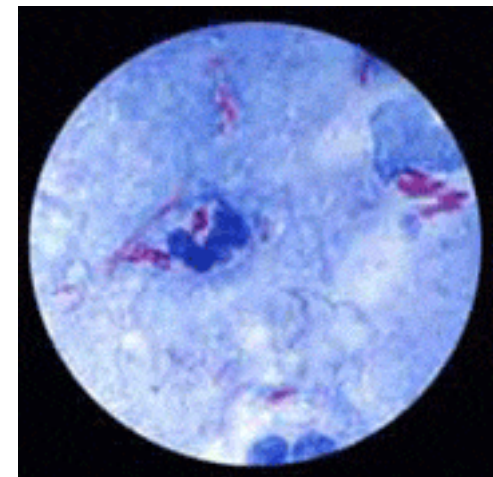


**5** Rinse briefly with water to remove excess methylene blue.

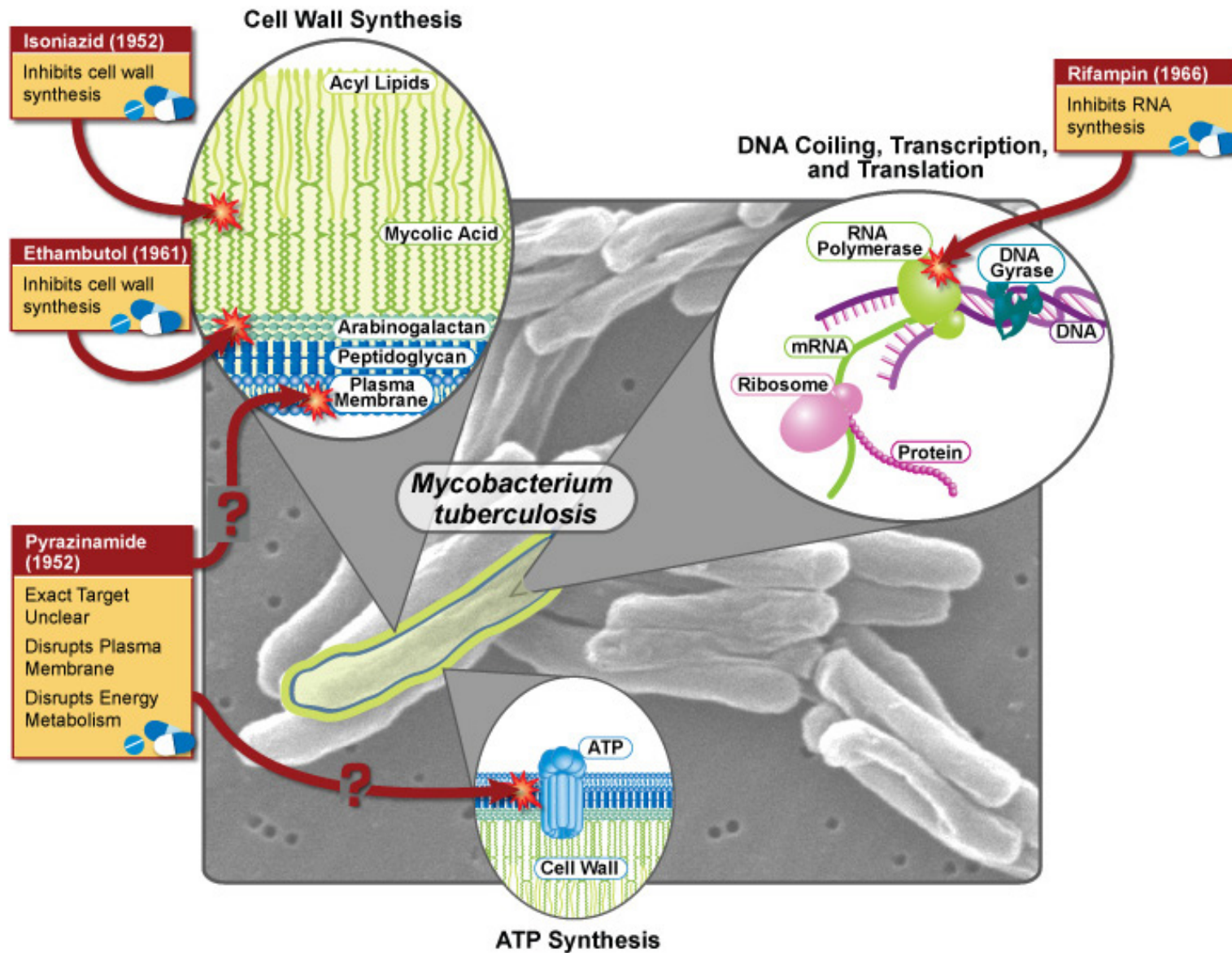


**6** Blot dry with bibulous paper. Examine directly under oil immersion.

Ziehl-Neelsen acid-fast staining procedure



# Antibiotiques antituberculeux





## Traitement antituberculeux

nom chimique	spécialité	posologie
Isoniazide (INH)	Rimifon	4 mg/kg/j (adulte) 10 mg (enfant)
Rifampicine	Rifadine, Rimactan	10 mg/kg/j (colore en rouge les urines)
Pyrazinamide	Pirilène	15 à 30 mg/kg/j
Éthambutol	Dexambutol, Myambutol	20 mg/kg/j

6 mois ou plus

Combinaison Isoniaside, Rifampicine, Pyrazinamide

Trop court ou insuffisamment dosé: rechutes et résistance

Apparition de mutants résistants et multirésistants de *M. tuberculosis* dont la prévalence a considérablement augmenté.

Multiple Drug-Resistant TB (**MDR-TB**) = résistance aux antibiotiques de première ligne: Isoniaside & Rifampicine. 440 000 cas estimés en 2009

Extremely Drug-Resistant TB (**XDR-TB**) = résistances aux antibiotiques de première ET seconde ligne

Formes de tuberculose beaucoup plus difficiles, voire impossibles à traiter  
Taux le plus élevé de MDR-TB: Russie (28,9 %), Moldavie (65,1 %)

# Facteurs de risque associés à la résistance du BK

Méta-analyse PubMed et "Chinese Biomedical data"

Inclusion: cohortes, cas-contrôles, "cross-sectioned studies" comportant une résistance à un antibiotique ou MDR-TB

## **1 AB + MDR-TB**

	OR
Traitement trop court (DOT)	2,65
Maladie prolongée	2,71
Médiocre adhésion au traitement	2,00
Traitement préalable	4,54
Age 40 – 60 ans	1,62

## **MDR-TB**

DOT médiocre	1,84
Adhésion médiocre au traitement	4,39
Traitement préalable	3,83
Pauvreté	1,87

Zhao et coll. 2012. J Int Med

## Traitement de la tuberculose dans les environnements défavorisés

L'apparition de souches multirésistantes, en particulier à New York, a conduit à développer un programme thérapeutique particulier le DOTS (acronyme pour "directly observed therapy short term" = traitement de brève durée sous surveillance directe).

Il s'agit de traiter les malades durant le temps nécessaire en s'assurant de la prise effective des médicaments prescrits. On atteint ainsi une cure de 90 % des malades contre moins de 50 % auparavant. Cette approche a bien montré son efficacité puisque les multirésistances ont pratiquement disparu.

DOTS est maintenant le traitement de base adopté par l'OMS pour les pays en développement.

# Facteurs de risque de tuberculose (1)

## **Précarité des conditions de vie:**

Vie dans des zones de haute prévalence

Dans des zones médicalement défavorisées

Dans des zones de pauvreté (pays pauvres et pays industrialisés)

## **Immunodéficiences:**

Infection par le VIH: l'incidence de TB a augmenté rapidement en Afrique dans les années 90 du fait de la prévalence croissante de SIDA.

Tuberculose = première cause de décès chez les patients atteints de SIDA

Incidence stabilisée, mais augmentation du nb absolu de cas du à l'augmentation de la population.

Déficits immunitaires héréditaires

Déficits immunitaires iatrogènes (corticostéroïdes au long cours, thérapies anti-TNF pour maladie de Crohn et polyarthrite rhumatoïde)

Diabète

Insuffisance rénale terminale

Chimiothérapies anticancéreuses

Immunodépression chez les greffés

Malnutrition

Age avancé



# Facteurs de risque de tuberculose (2)

**Séjour dans des régions à haute prévalence de tuberculose**

**Pauvreté et abus d'agents toxiques: drogues, alcool**

**Professions à risque:**

Personnels de soins

Personnels travaillant dans des environnements à haute prévalence: prison, homes pour sans-abri, institutions gériatriques, camps de réfugiés

# Inégalités et tuberculose

Pauvreté et sous-développement

Tuberculose de l'enfant

Tuberculose de la femme

Tuberculose et VIH

Protection variable par le BCG



# Relation tuberculose pauvreté

La tuberculose est liée de plusieurs manières à la pauvreté:

Le risque d'être infecté par un sujet tuberculeux bacillifère est plus élevé dans les populations pauvres due à une plus grande fréquence de contacts dans des habitats et des environnements surpeuplés.

Le risque de développer une tuberculose active après infection est augmenté chez les individus présentant une immunité défaillante, une malnutrition et des conditions de travail sub-optimales

La chance d'être dépisté, diagnostiqué, traité de façon optimale dépend de la qualité des programmes de lutte contre la tuberculose et de la qualité des infrastructures des services de santé

## Les illusions perdues

L'étude de Madras conduite dans les années 50 par le British Medical Research Council avait montré que (même avec l'arsenal limité d'antibiotiques antituberculeux disponibles à cette époque) le traitement de la tuberculose était possible et efficace, même chez les populations les plus pauvres.

On considéra alors que la pauvreté ne serait pas un obstacle à l'éradication de la tuberculose.

Elargissement de la vaccination par le BCG et disponibilité d'antibiotiques de plus en plus efficaces aidant, dans les années 60 l'éradication de la tuberculose fut prédite pour la fin du XXème siècle !



# Poids de la tuberculose en santé publique

1/3 de la population de la planète est contaminée par *M. tuberculosis*.

L'incidence de la tuberculose a augmenté dans certaines parties du monde ces deux dernières décades.

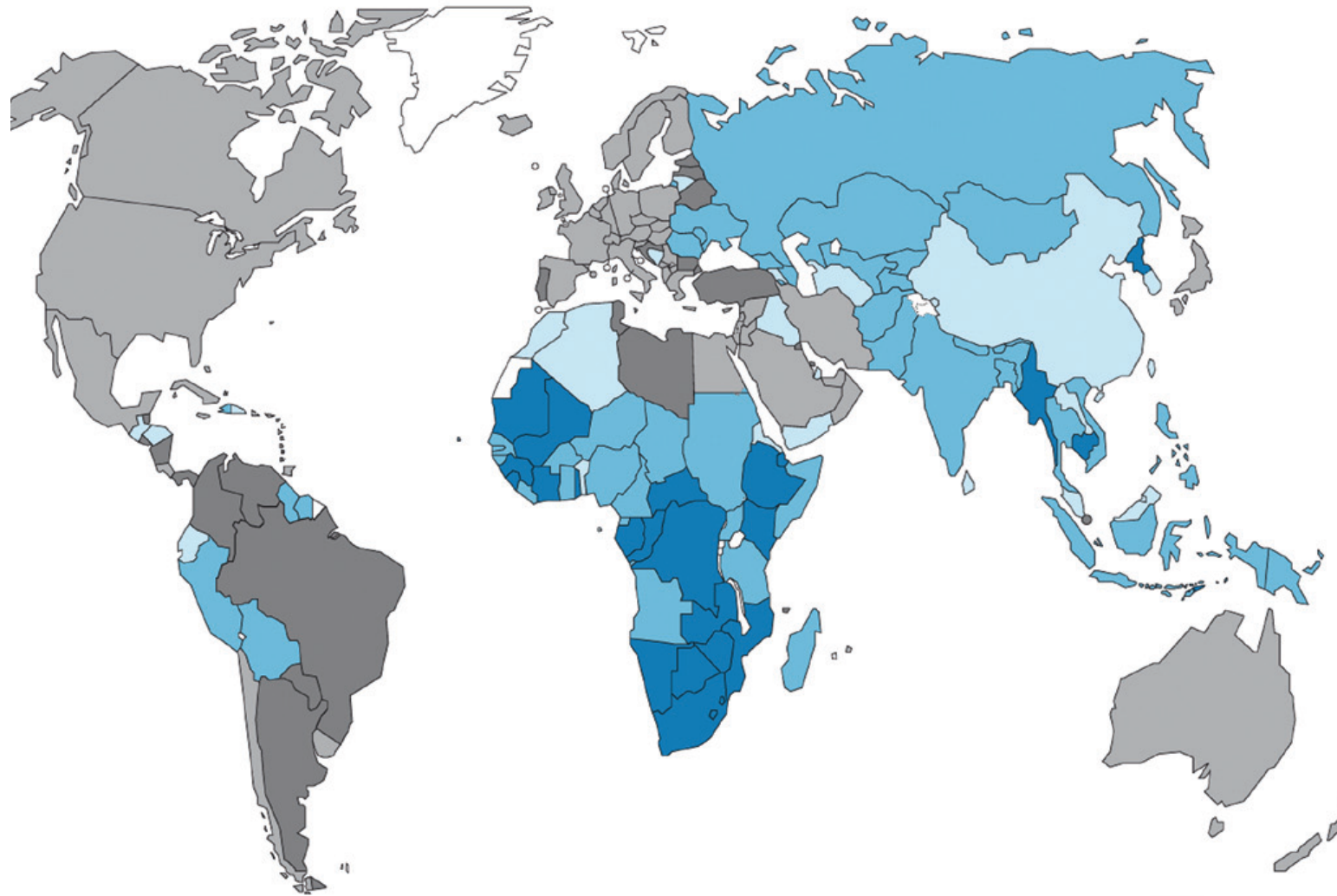
Majorité des cas: Asie du Sud-Est, Afrique, Zone Pacifique Ouest, Est du bassin Méditerranéen, anciens pays membres de l'URSS.

Plus de 13 millions d'individus présentent une tuberculose active. Population entre 15 et 49 ans la plus touchée.

2 millions de décès annuels.

Tuberculose active non traitée: 50 % de décès.

## Taux d'incidence estimé de la tuberculose par pays (2009)



Tuberculosis. November 2010. Fact sheet No 104  
[www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en)  
Global tuberculosis control 2009:  
epidemiology, strategy, financing.  
WHO, Geneva, Switzerland  
[www.who.int/tb/publications/global\\_report/2009/en](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/en)

0 - 24	100 - 299
25 - 49	> 300
50 - 99	Non disponible

Nb nouveaux cas / 100 000 / an

# Tuberculose de l'enfant

Parmi les 13 millions de cas annuels estimés de tuberculose, au moins 10 à 15 % surviennent chez l'enfant (25 % dans les pays à forte prévalence, particulièrement Russie, Inde et Chine)

Le problème est dangereusement négligé.

Un million d'enfants présentant une tuberculose active est un chiffre grandement sous estimé.

Dans les pays en développement, l'incidence des cas déclarés est plus faible que l'incidence réelle de la maladie, car seulement 30 à 60 % des cas sont diagnostiqués. Ce taux est encore plus faible chez l'enfant, chez qui le diagnostic est plus difficile à établir.

La tuberculose de l'enfant est un exemple typique d'inéquité dans l'accès au diagnostic et aux soins.

*Our ability to even assess the magnitude of the problem is severely hampered by the lack of diagnostics in children. The problem is that diagnostic tools, both current and in development, do not adequately take into account the special requirements for assessing children."*

*DR STEVE GRAHAM, INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES (IUATLD).*

## Facteurs influençant la dissémination et la sous évaluation de la tuberculose chez l'enfant

Conditions de vie: Urbanisation, migration, habitat insalubre, pauvreté et malnutrition

Symptômes différents par rapport à l'adulte (pas de cavernes)

Tests diagnostiques mis au point pour l'adulte inadaptés à l'enfant

# Tuberculose de l'enfant

Le risque de développer la maladie est variable selon l'âge. On considère qu'après un contact étroit avec un malade contagieux, seuls 10 % des adultes vont faire une tuberculose. Par contre, chez l'enfant contaminé par le BK, le risque de passage de la tuberculose infection à la tuberculose maladie est estimée à 50 % avant l'âge de 1 an, à 25 % entre 1 et 5 ans et à 15 % entre 11 et 15 ans.

La période où le risque du passage de l'infection à la maladie est maximum se situe au cours des 2 premières années suivant l'infection : 50 % des maladies surviennent dans la 1<sup>e</sup> année et 80% avant la fin de la 2<sup>e</sup> année.

Plusieurs facteurs favorisant ce risque ont été identifiés chez l'enfant : le jeune âge, la malnutrition, la promiscuité, le terrain immunitaire, les facteurs génétiques et les difficultés d'accès aux soins. L'infection à VIH augmente le risque de développer une primo-infection patente, et son impact direct est illustré par la progression rapide de la tuberculose du stade d'infection au stade de maladie.

GROSSET J - Histoire naturelle du bacille tuberculeux. - In «PONS G, GENDREL D et GROSSET J - Les médicaments de la tuberculose de l'enfant». Springer-Verlag ed, Paris, 1998, pp 73-84.



# Tuberculose de l'enfant

La tuberculose pulmonaire à frottis négatif est la forme la plus courante chez l'enfant, la formation de cavités étant rare (TBP).

Dans la majorité des cas, les enfants sont trop jeunes pour pouvoir donner des expectorations pour examiner des frottis.

Une méthode alternative consiste à pratiquer une aspiration gastrique.

Si d'autres méthodes de diagnostic ne sont pas possibles (PCR) ou pas systématiquement mises en oeuvre, on classe les enfants dans la catégorie des "TBP à frottis négatif".

La TB extrapulmonaire vient ensuite avec, dans les formes les plus courantes, la TB miliaire et la méningite tuberculeuse (en général chez l'enfant de moins de 3 ans), la tuberculose ganglionnaire (à tout âge), les épanchements (pleural, péricardique ou péritonéal) et la tuberculose du rachis (souvent chez l'enfant d'âge scolaire).

## Tuberculose de l'enfant

Actuellement, en l'absence d'une bactériologie positive, le diagnostic est établi chez l'enfant, aussi bien dans les pays en développement que dans le pays développés, sur un faisceau d'arguments constitué par la triade : test tuberculinique positif, images radiologiques évocatrices et antécédents de contact étroit avec une personne présentant une tuberculose contagieuse.

## Femmes et inégalités devant la tuberculose

La tuberculose est la première cause d'infection chez les femmes à l'échelle de la planète

La tuberculose tue plus de femmes chaque année que toute autre infection

Troisième cause de morbi-mortalité des femmes dans leur période de fécondité (> mortalité puerpérale)

### **Causes générales**

Accroissement de la population

Accroissement de la pauvreté

Pandémie VIH

Antibiorésistance

# Femmes et inégalités devant la tuberculose

## **Causes spécifiques**

L'incidence de la tuberculose est similaire chez les hommes et les femmes jusqu'à l'adolescence, puis elle augmente chez les hommes plus que chez les femmes.

MAIS, Les femmes sont à risque accru de progression vers la tuberculose maladie dans leur période de fécondité par rapport aux hommes.

Dans les pays pauvres, deux fois plus de cas de TB sont notifiés chez l'homme que chez la femme. Le recueil de données passives sous-estime clairement la prévalence de la tuberculose chez la femme. Pourquoi ?

Causes biologiques rendant la maladie plus complexe à diagnostiquer ?

Causes socio-économiques et culturelles réduisant l'accès aux programmes de diagnostic et de traitement, donc donnant lieu à une sous-notification ?

## Femmes et inégalités devant la tuberculose

Les femmes sont plus victimes que les hommes de la stigmatisation liée à l'existence d'une tuberculose: mariage impossible, répudiation, ostracisation par rapport à sa communauté, donc vie dans des conditions d'exclusion économiques et sociales dramatique et précarisation.

Les femmes tendent donc à cacher leur maladie.

Cette situation contribue à aggraver la maladie par l'introduction d'un retard considérable de l'accès aux soins.

Conséquences sur les enfants: nutrition, santé, orphelins...

La tuberculose demeure une "maladie négligée" chez la femme dans les régions les plus défavorisées.

### **Prise en compte:**

Introduire plus de proactivité dans les campagnes de dépistage et de traitement

Rendre le dépistage et la prise en charge de la tuberculose plus "gender sensitive".



## Tuberculose et VIH

Le nombre de nouveaux cas de TB a triplé ces 20 dernières années dans les zones de haute prévalence d'infection par le VIH

Un déclin s'amorce depuis 2009

390 000 décès annuels dus à la combinaison VIH / TB chaque année

1,1 millions de sujets VIH-TB en Afrique sub-saharienne en 2009

Infection la plus fréquente chez les sujets atteints de SIDA, même traités

Les sujets VIH + ont 20 à 40 fois plus de chance de développer une forme active de tuberculose que les sujets VIH-

TB est la cause première de décès chez les sujets atteints de SIDA (environ ¼ décès)

Les sujets VIH + doivent aussi faire face aux formes résistantes de TB

# Tuberculose et VIH

## **Les sujets VIH+ nécessitent "3I"**

Isoniazide en prévention (IPT)

Intensification de la découverte des tuberculoses actives

Infection active contrôlée par DOT + HAART si possible

Seulement 5 % des 33,3 millions de patients VIH+ sont sérieusement dépistés pour TB

## Prévention vaccinale, le BCG

BCG: souche vivante atténuée de *Mycobacterium bovis* dérivée par Calmette et Guérin (1921)

Etudes, méta-analyses: entre 0 et 80 % de protection contre toutes les formes

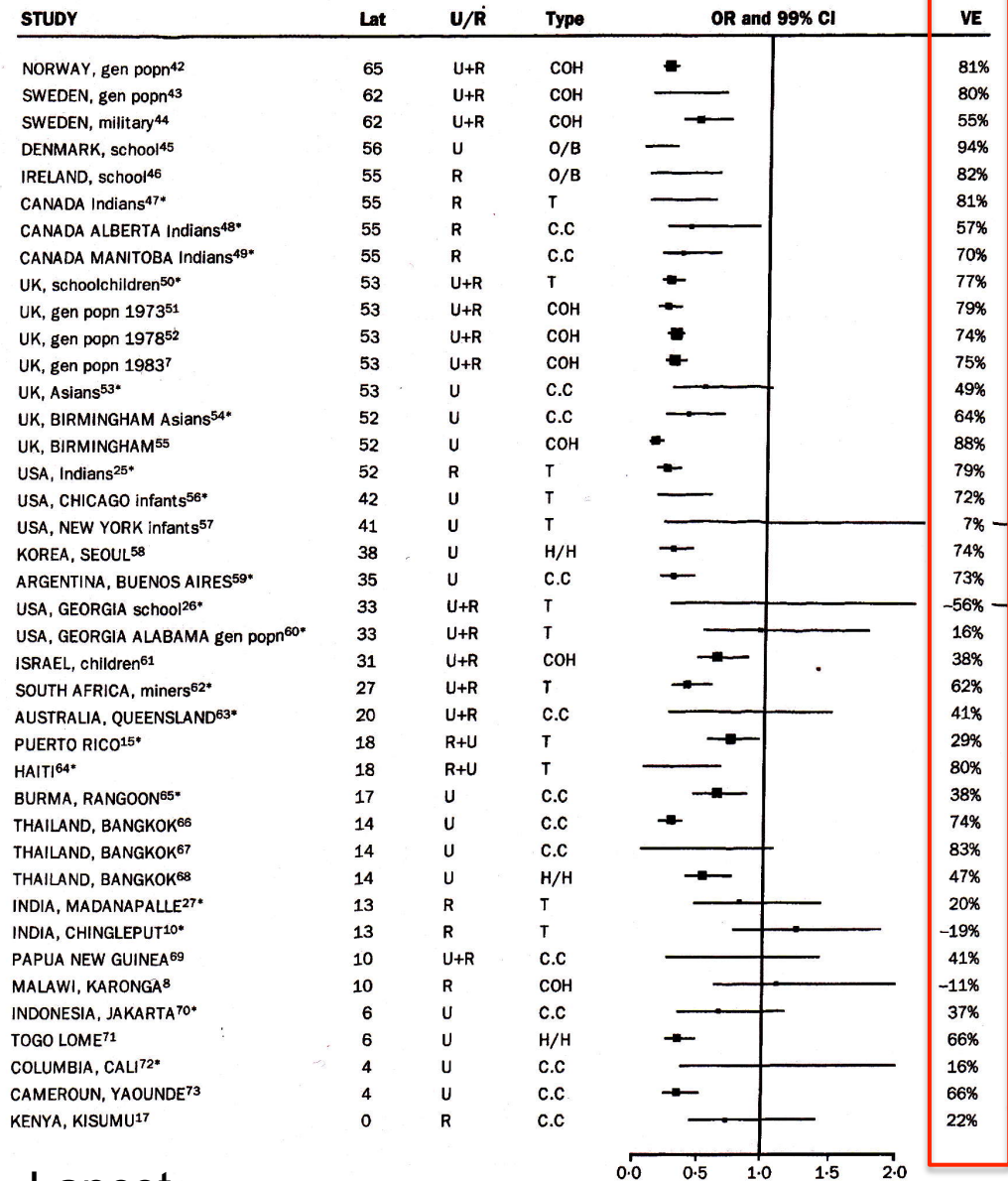
Durée de protection: 10 ans

Efficacité limitée chez l'adulte contre la forme classique pulmonaire

Efficacité quasiment nulle chez les personnes âgées qui sont à plus haut risque et représentent un réservoir

# Variation de protection par le BCG

THE LANCET



Fine PEM. 1995. Lancet

# Variation de protection par le BCG

## **Facteurs évoqués pour la variabilité:**

Variations entre les souches composant les préparations vaccinales

Respect de la chaîne du froid

Mode d'administration

Age d'administration

Différences génétiques / nutritionnelles entre les populations

Facteurs environnementaux:

- Ensoleillement

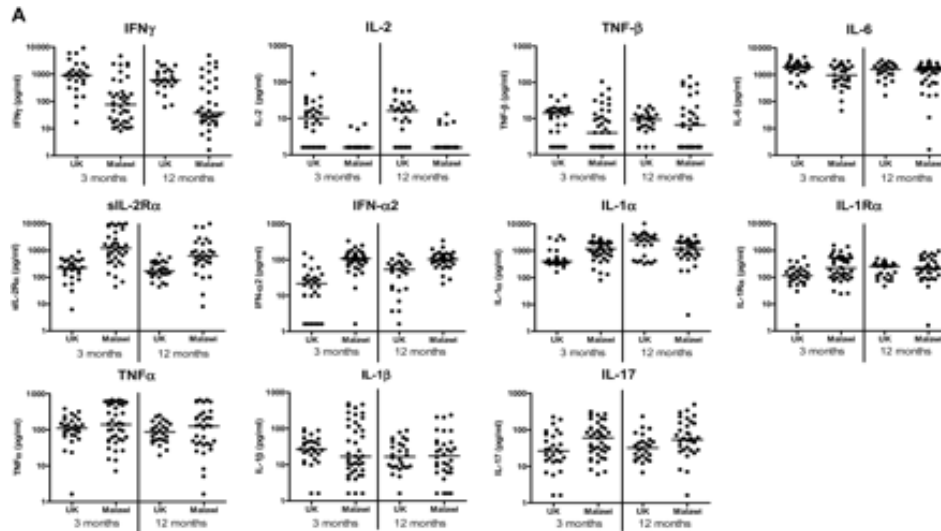
- Niveau variable d'exposition à des mycobactéries de l'environnement

Ex.: étude à Porto-Rico montrant une plus forte exposition rurale qu'urbaine à des mycobactéries environnementales (IDR + non spécifique) et une plus médiocre protection après vaccination par le BCG (18 % vs 42 %)

Comstock GW et coll. 1974. Am J Ped Hyg



## Variation de protection par le BCG



Etude du profil des réponses en chimiokines / cytokines (Multiplex, 42) de PBMC exposés à des antigènes protéiques de *M. tuberculosis* chez des enfants vivant au Malawi en comparaison d'enfants vivant au Royaume Uni, 3 mois et 12 mois post-vaccination par le BCG.

7 plus élevées (médiane) chez les enfants vivant au Royaume Uni = essentiellement **Th1 helper (IFN-gamma, IL-2, TNF-beta, IL-6)**

20 plus élevées (médiane) chez les enfants vivant au Malawi = essentiellement pro-inflammatoires (IL-17, IL-1alpha / IL-1RA et **Th2 helper (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13)**)

Lalor MK et coll. 2011. J Infect Dis; Dockrell HM et coll. 2012. Expert Rev Vaccines

# Stop TB Strategy

## Millennium Development Goals

### **Goals, targets and indicators for TB control**

Millennium Development Goals set for 2015

■ Goal 6: Combat HIV/AIDS, malaria and other diseases

Target 6c: Halt and begin to reverse the incidence of malaria and other major diseases

Indicator 6.9: Incidence, prevalence and death rates associated with TB

Indicator 6.10: Proportion of TB cases detected and cured under DOTS

Stop TB Partnership targets set for 2015 and 2050

By 2015: Reduce prevalence and death rates by 50%, compared with their levels in 1990

By 2050: Reduce the global incidence of active TB cases to <1 case per 1 million population per year

## Elimination de la tuberculose pour 2050...

### **Combinaison d'interventions:**

Améliorer, inventer de nouveaux outils pour le diagnostic

Prévenir l'infection, en diminuer les facteurs de risque

Traiter efficacement les formes actives

Développer des vaccins innovants pré- et post-exposition

WHO Report. Global tuberculosis control  
2011

<http://whqlibdoc.who.int/>

Stop TB partnership: an international  
roadmap for Tuberculosis research (2011)

[www.stoptb.org/](http://www.stoptb.org/)

# Components of the Stop TB Strategy and Implementation approaches

## **1. Pursue high-quality DOTS expansion and enhancement**

- Secure political commitment, with adequate and sustained financing.
- Ensure early case detection and diagnosis through quality-assured bacteriology.
- Provide standardized treatment, with supervision, and patient support.
- Ensure effective drug supply and management.
- Monitor and assess performance and effect.

## **2. Address TB–HIV, MDR-TB and the needs of poor and vulnerable populations**

- Scale up collaborative tuberculosis (TB)–HIV activities.
- Scale up prevention and management of multidrug-resistant (MDR) TB.
- Address the needs of contacts of patients with TB and of poor and vulnerable populations.

## **3. Contribute to strengthening the health system based on primary health care**

- Help to improve health policies, human resource development, financing, supplies, service delivery and information.
- Strengthen infection control in health services, other congregate settings and households.
- Upgrade laboratory networks and implement practical approaches to lung health.
- Adapt successful approaches from other areas and sectors, and foster action on the social determinants of health.

# Components of the Stop TB Strategy and Implementation approaches

## **4. Engage all care providers**

- Involve all public, voluntary, corporate and private providers through public–private mix approaches.
- Promote the use of the international standards for TB care.

## **5. Empower people with TB and communities through partnership**

- Pursue advocacy, communication and social mobilization.
- Foster community participation in TB care, prevention and health promotion.
- Promote use of the Patients' Charter for TB Care.

## **6. Enable and promote research**

- Undertake programme-based operational research.
- Advocate for and participate in research to develop new diagnostics, drugs and vaccines.

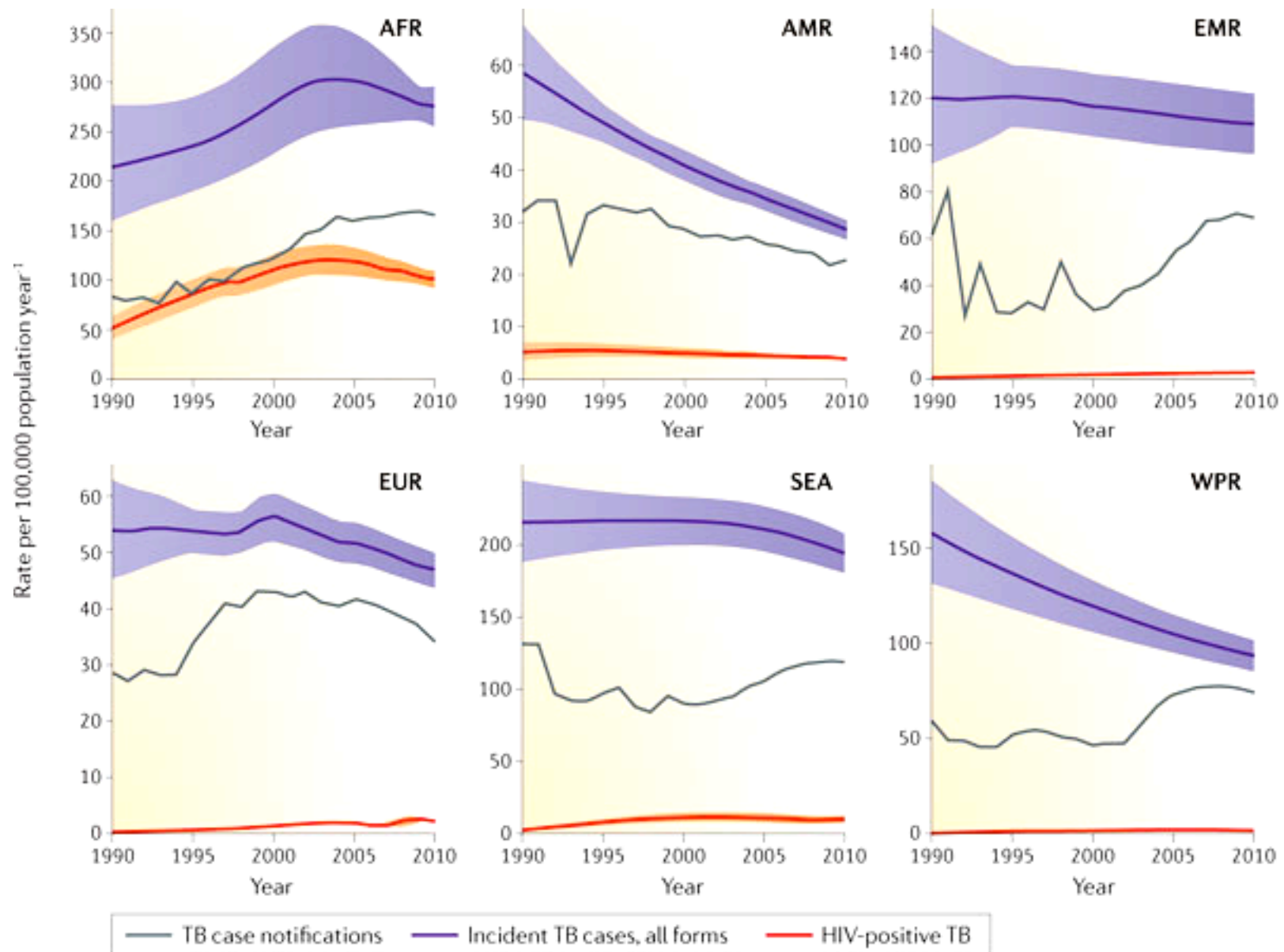


## Vers un contrôle de la tuberculose maladie ?

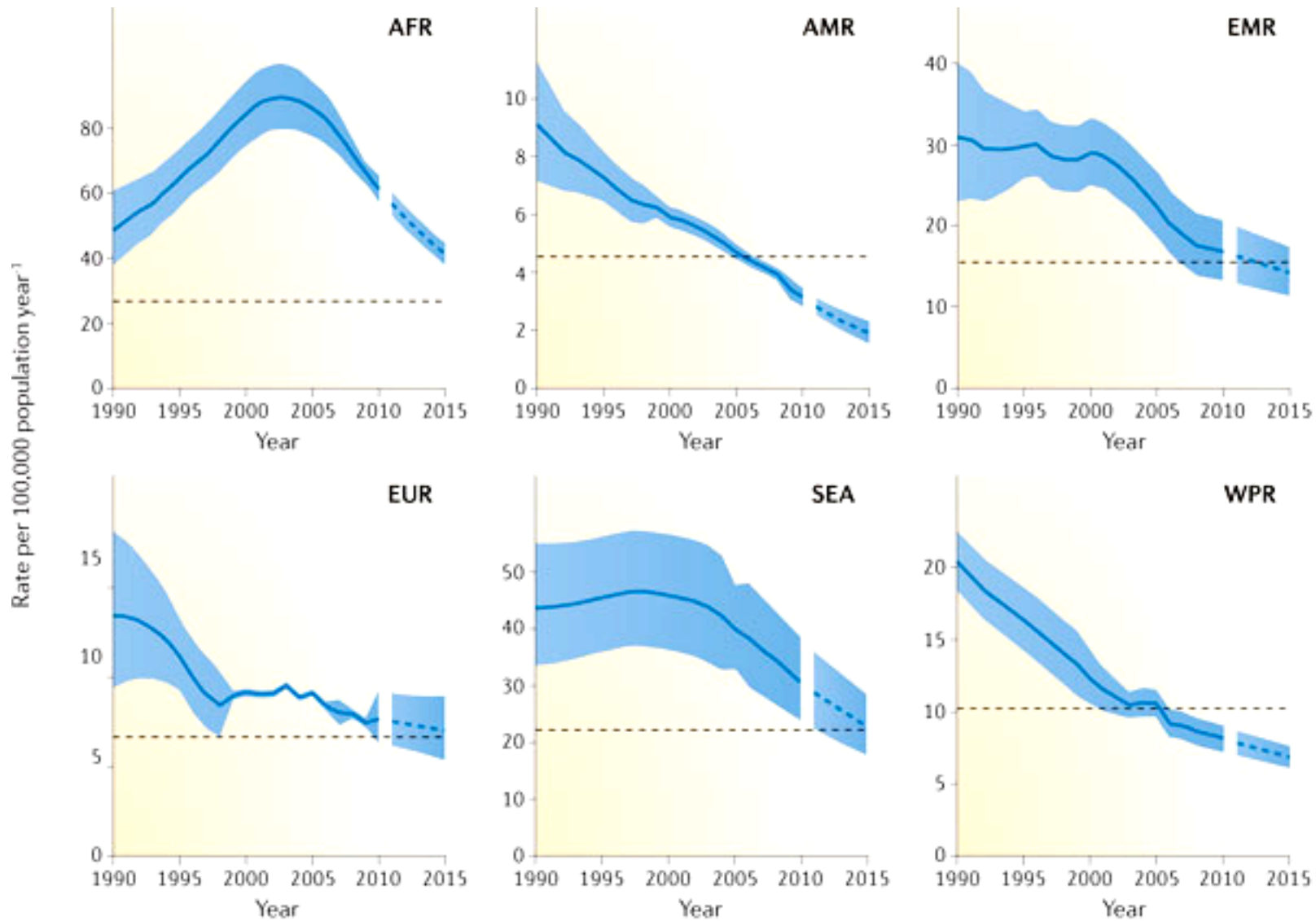
### **The five components of DOTS**

- Generating government commitment to mobilize sufficient resources for tuberculosis (TB) control.
  - Case detection through passive case finding using sputum smear microscopy in patients with respiratory symptoms.
  - Treatment using standard short-course chemotherapy regimens containing rifampicin, administered under direct observation for at least the first 2 months of treatment.
  - Securing a regular supply of essential anti-TB drugs.
  - Establishing a reliable monitoring, recording and reporting system for programme supervision and evaluation.
- DOTS, directly observed therapy, short course.

# Tendances récentes de l'incidence de la tuberculose



# Tendances récente de mortalité due à la tuberculose









MVA-85a Phase II Aeras, Oxford University  
72f (M72) Phase I Aeras, Glaxo Smith Kline  
Hybrid 1 Phase I Intercell, Statens Serum Institut  
Aeres 402 Phase I Aeras, Crucell  
Aeres 404 (HyVAC 4) Pre-Clinical Aeras, Intercell, Statens Serum Institut  
Aeras 405 (Shigella RNA Capsid Pre-Clinical Aeras,  
Aeras 406, 407 rBCG Pre-Clinical Aeras,  
BCG::RD1 Pre-Clinical Institut Pasteur  
VPM\_1002 Pre-Clinical Max Planck Institute, Vakzine ProjektManagement  
6020 and 6030 attenuated Mtb Pre-Clinical Albert Einstein College of Medicine.  
phoP/H Pre-Clinical Institut Pasteur, TB-VAC



Statistiques activité du BCG

Travaux visant à comprendre les variations d'efficacité

BCG et inégalités devant le BCG

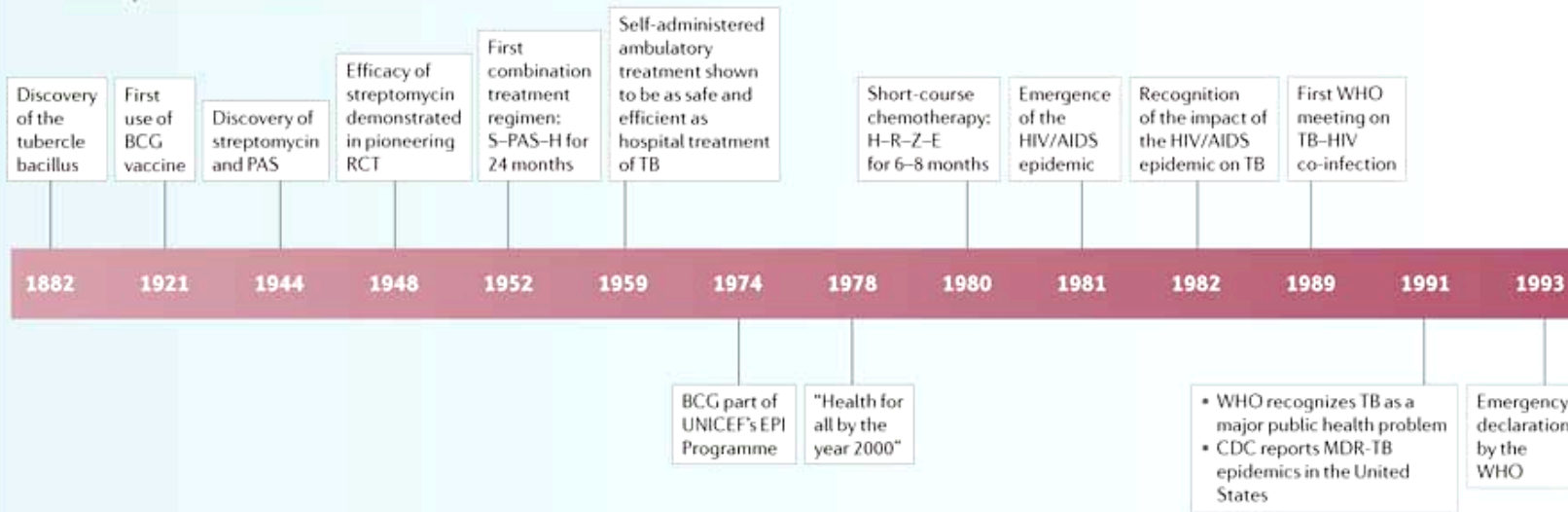
## **TUBERCULOSE**

**- > 2 milliards d'individus contaminés sur la planète  
8,4 millions de nouveaux cas par an  
98% des cas dans les pays en voie de développement**

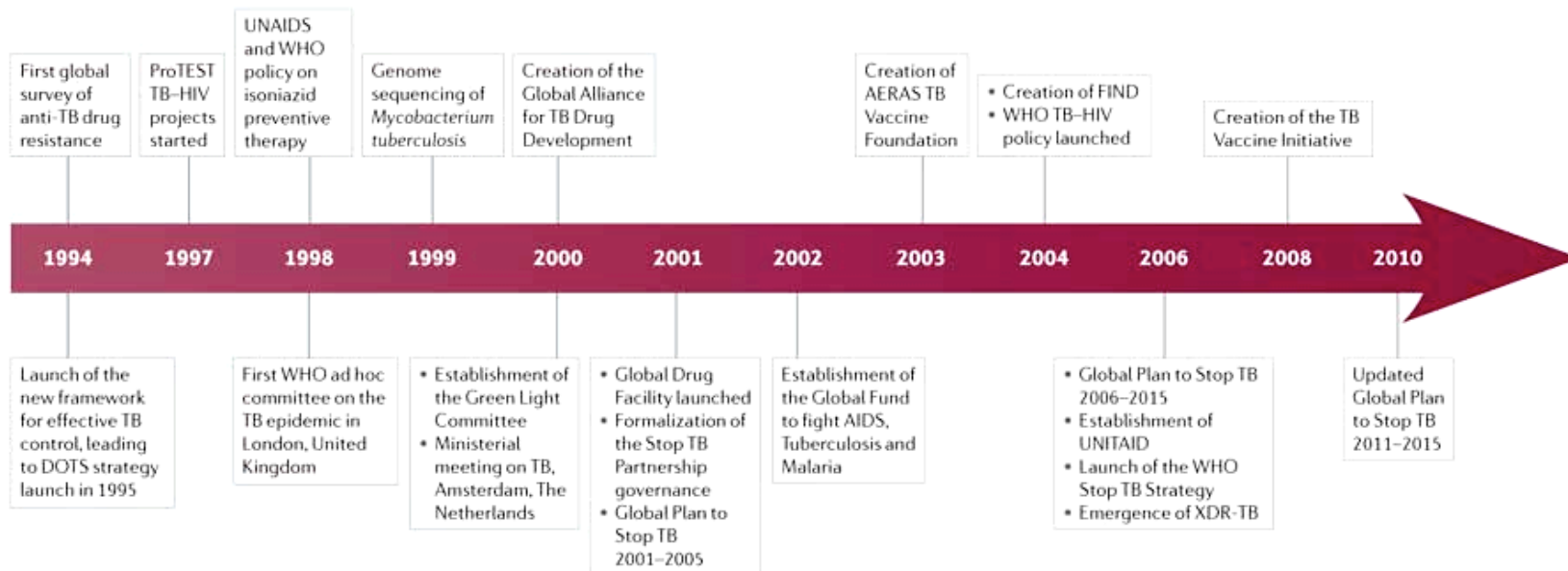
**- 2 millions de décès par an  
1/3 des décès = patients VIH+  
11 millions de co-infections VIH-Tuberculose  
(En Afrique sub-saharienne, 40-70% des cas de  
Tuberculose sont VIH+)**

**- 72 pays ont rapporté des souches multirésistantes  
(Russie: 100% des souches de BK sont résistantes  
à un antituberculeux et dans les prisons, 30% des  
souches de BK sont multirésistantes)**

## Timeline | Landmarks in TB control



BCG, *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin; DOTS, directly observed therapy, short course; EPI, expanded programme of immunization; FIND, Foundation for Innovative New Diagnostics; H-R-Z-E, isoniazid-rifampicin-pyrazinamide-ethambutol; MDR-TB, multidrug-resistant TB; PAS, para-aminosalicylic acid; RCT, randomized controlled trial; S-PAS-H, streptomycin-PAS-isoniazid; TB, tuberculosis; XDR-TB, extensively drug-resistant TB.



Launch of the new framework for effective TB control, leading to DOTS strategy launch in 1995

First WHO ad hoc committee on the TB epidemic in London, United Kingdom

- Establishment of the Green Light Committee
- Ministerial meeting on TB, Amsterdam, The Netherlands

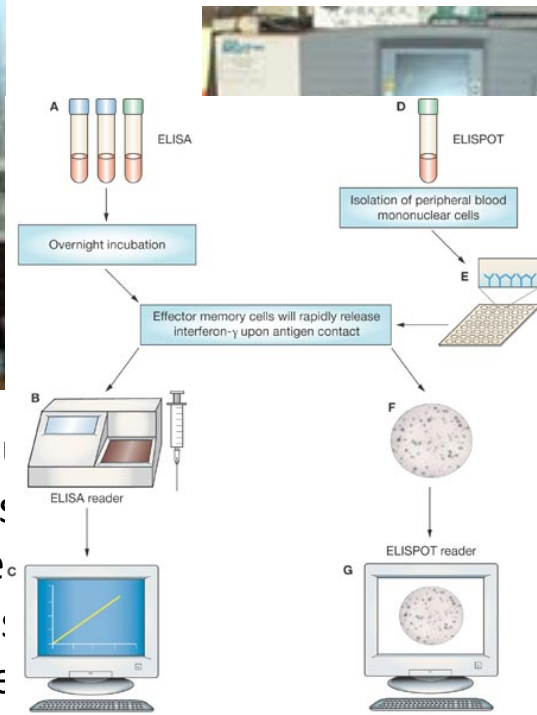
- Global Drug Facility launched
- Formalization of the Stop TB Partnership governance
- Global Plan to Stop TB 2001-2005

Establishment of the Global Fund to fight AIDS, Tuberculosis and Malaria

- Global Plan to Stop TB 2006-2015
- Establishment of UNITAID
- Launch of the WHO Stop TB Strategy
- Emergence of XDR-TB

Updated Global Plan to Stop TB 2011-2015



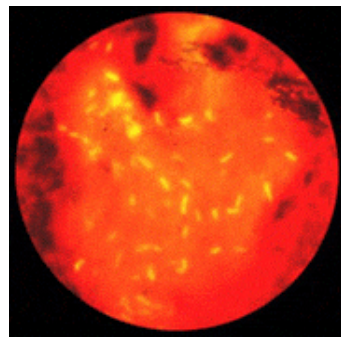
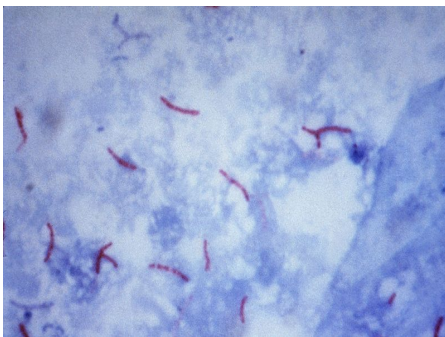


Détection radiologique  
 Détection de l'hyper  
 Mise en évidence de  
 Et tubages gastrique  
 Puis culture/ isoleme

ernes)  
 es, en particulier crachats  
 ou l'auramine  
 in

Alternativement: test niacine

biologie moléculaire (amorces spécifiques du BK)



Le diagnostic de la TBP est ardu chez l'enfant. Si vous pensez le contraire, c'est que vous en diagnostiquez probablement en excès. Il est aussi facile de la diagnostiquer à tort que de passer à côté en attribuant le tableau clinique à la malnutrition ou au SIDA. Il faut évaluer soigneusement toutes les données avant de poser le diagnostic.

La difficulté particulière de ce diagnostic vient du fait qu'avant l'âge de 6 à 8 ans, il est rare que les enfants atteints expectorent. Or l'examen du frottis au microscope est habituellement le seul test facilement disponible et mis en oeuvre pour les adultes et les enfants plus âgés présentant une TBP. En revanche, il n'existe pas de "test-irréfutable" dans la majorité des cas infantiles. Le jeune enfant avale en général ses expectorations. L'aspiration gastrique et l'écouvillonnage du larynx ne sont guère utiles si l'on ne dispose pas de services capables de mettre *M. tuberculosis* en culture, ce qui signifie que la confirmation bactériologique est en général impossible. Le diagnostic de TBP chez l'enfant est donc presque toujours présomptif.

En ce qui concerne la TB extrapulmonaire, la méthode de diagnostic chez l'enfant est semblable à celle pour l'adulte et elle est décrite au Chapitre 5. Certains hôpitaux peuvent disposer de moyens particuliers utiles pour le diagnostic, par exemple l'examen au microscope des liquides biologiques (épanchement pleural, liquide céphalorachidien, liquide d'ascite), la culture, un service de radiologie spécialisé, la biopsie et l'histologie.

La tuberculose de l'enfant représente 5 à 20 % des cas déclarés selon les pays. Dans les pays en développement, l'incidence des cas déclarés est plus faible que l'incidence réelle de la maladie, car seulement 30 à 60 % des cas sont diagnostiqués. Ce taux est encore plus faible chez l'enfant, chez qui le diagnostic est plus difficile à établir.

## Différence entre forme pédiatrique et forme adulte de la tuberculose

Enfant: infection subaiguë, disséminée en rapport avec la primo-infection au cours de laquelle, À partir du foyer pulmonaire initial la bactérie dissémine dans les ganglions régionaux, puis Dans la circulation sanguine.

Foyer pulmonaire pas nécessairement visible (complexe primaire: nodule + ganglions Médiastinaux, miliaire) IMAGES

La tuberculose de l'adulte est typiquement une infection pulmonaire chronique avec foyer condensé Visible, voire caverne, liée à la réactivation du foyer de primo-infection.

Conséquence majeure sur les méthodes de diagnostic:

Enfant: pas de BK dans les expectorations et au tubage

Image pulmonaire rarement contributive

Retard de diagnostic +++

Praeteria censeo Carthaginem / paupertatem\* esse delendam.

Caton l'ancien

Plus encore je pense que la pauvreté doit être éliminée

## Traitement de la tuberculose

6 mois ou plus

Combinaison Isoniaside, Rifampicine, Pyrazinamide

Trop court ou insuffisamment dosé: rechutes et résistance



## Tendances globales

La pandémie de SIDA a causé une forte augmentation de la proportion de tuberculoses actives du fait de l'effet immunosuppresseur du VIH

La tuberculose est actuellement la première cause de mortalité des patients atteints de SIDA dans les pays en développement

Chez l'enfant en effet, trois situations existent après le contact avec un sujet bacillifère : être seulement infecté (primo-infection latente), faire rapidement une tuberculose maladie évolutive, ou faire une maladie longtemps après le contagement.

Pour toutes ces raisons, et du fait que dans la majorité des cas, la confirmation bactériologique n'est pas possible, le diagnostic de la tuberculose de l'enfant est souvent difficile à établir. En effet, même dans les pays développés, les nouvelles techniques telles que la tomodensitométrie et la Polymerase Chain Reaction (PCR) n'ont pas permis de faciliter d'une manière déterminante le diagnostic de la tuberculose de l'enfant.

C'est pour cela qu'actuellement, en l'absence d'une bactériologie positive, le diagnostic est établi chez l'enfant, aussi bien dans les pays en développement que dans les pays développés, sur un faisceau d'arguments constitué par la triade : test tuberculinique positif, images radiologiques évocatrices et antécédents de contact étroit avec une personne présentant une tuberculose contagieuse.

# Enveloppe de *M. tuberculosis*

Le squelette de la paroi est composé de **peptidoglycane** relié de façon covalente à un hétéroside, l'**arabinogalactane**, lui même estérifié par des **acides mycoliques**, acides gras particuliers à très longue chaîne (76 à 90 atomes de C,  $\alpha$  ramifiés,  $\beta$  hydroxylés, avec des cycles propane...). Ils forment alors des CIRES.

La présence de ces cires de mycolates (60 à 90 atomes de C) d'arabino-galactane dans la paroi fixés sur le peptidoglycane est la cause de l'AAR par :

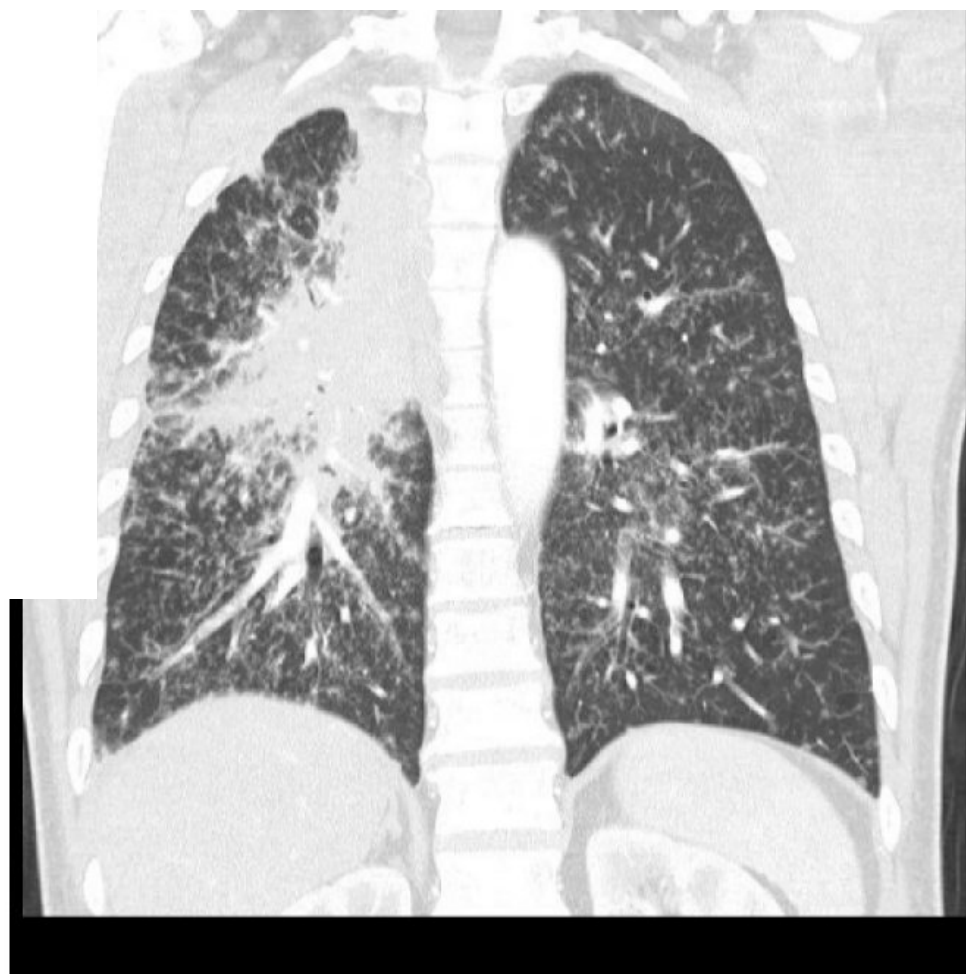
- l'hydrophobie importante qui rend difficile la pénétration des agents colorants et décolorants.
- la fixation de la Fuchsine sur les acides mycoliques, fixation qui retiendrait de plus la fuchsine qui a pénétrée dans le bacille.

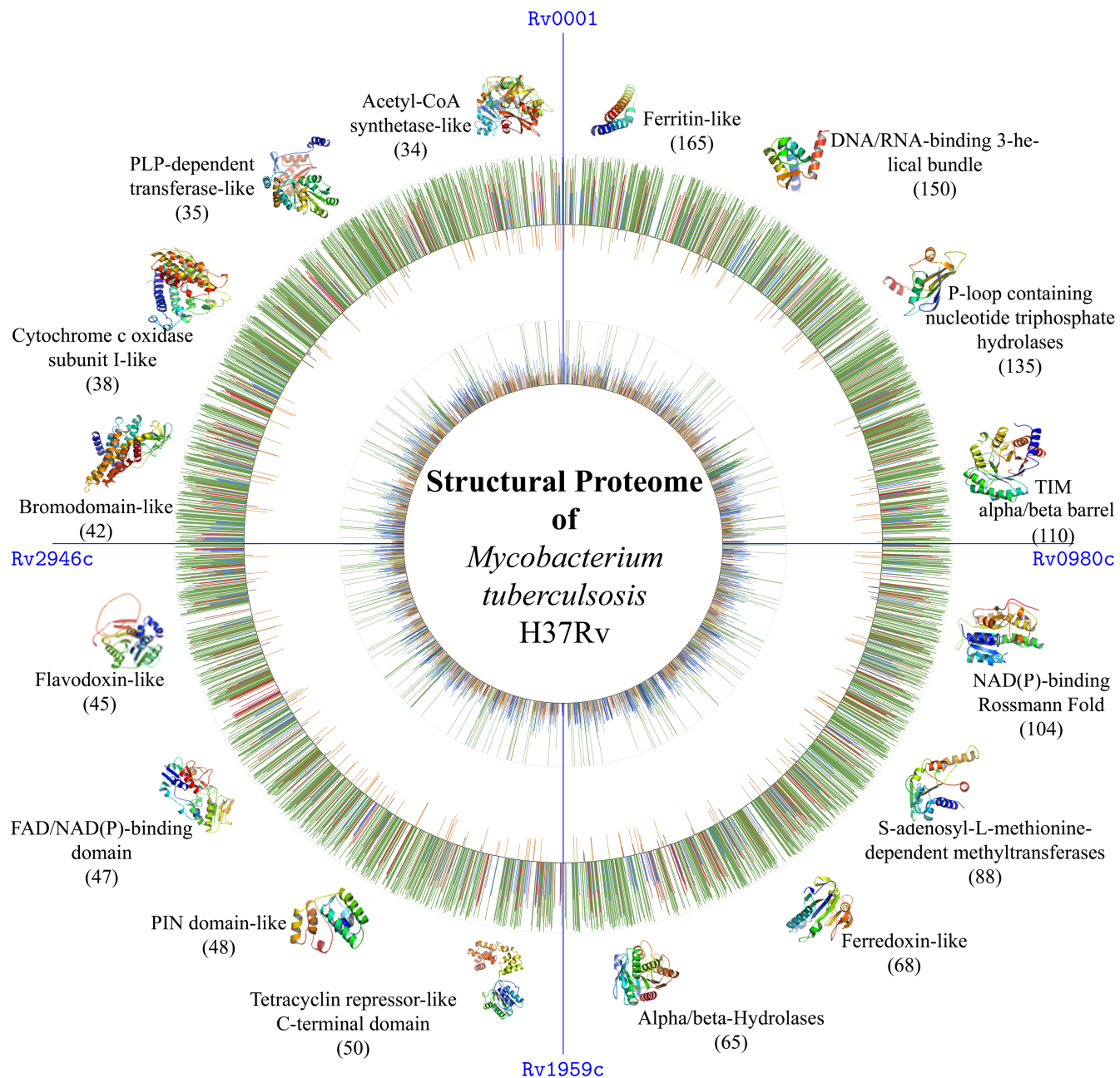
La couche externe, sorte de capsule, est de composition et structure forts complexes. On estime aujourd'hui qu'il y a :

- une couche externe constituée de polysides et de protéines (dont une alanine déshydrogénase) et de quelques lipides (lipoprotéines ?)
- une couche interne beaucoup plus riche en lipides

Un autre facteur, le Cord Factor (dimycolinate de tréhalose) semble avoir un rôle dans la formation des amas particuliers de M. Il est situé plutôt vers l'intérieur (en tout cas pas en surface).

# Miliaire tuberculeuse





Acetyl-CoA synthetase-like (34)

Ferritin-like (165)

DNA/RNA-binding 3-helical bundle (150)

PLP-dependent transferase-like (35)

P-loop containing nucleotide triphosphate hydrolases (135)

Cytochrome c oxidase subunit I-like (38)

TIM alpha/beta barrel (110)

Bromodomain-like (42)

NAD(P)-binding Rossmann Fold (104)

Flavodoxin-like (45)

S-adenosyl-L-methionine-dependent methyltransferases (88)

FAD/NAD(P)-binding domain (47)

Ferredoxin-like (68)

PIN domain-like (48)

Alpha/beta-Hydrolases (65)

Tetracyclin repressor-like C-terminal domain (50)

Rv1959c

Rv0001

Rv2946c

Rv0980c