

The Union

RESUME DU CONGRES DE
L'UNION INTERNATIONALE
CONTRE LA TUBERCULOSE

Dr. HOZLAROVA, CLAT 51

JOURNEE DES CLAT, PARIS 13/06/17

THE 47TH UNION WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH
26-29 OCTOBER 2016, LIVERPOOL, UNITED KINGDOM

The Union

CONFRONTING RESISTANCE: FUNDAMENTALS TO INNOVATIONS
THE 47TH UNION WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH, 26-29 OCTOBER 2016, LIVERPOOL, UNITED KINGDOM

- 5 Jours
- 19 types de sessions en parallèle + Congrès OMS
- >3000 congressistes
- 126 pays
- Patients, scientifiques, chercheurs, mathématiciens, médecins, infirmières, volontaires, militants, travailleurs pour des ONG, représentants des programmes nationaux/internationaux, politiciens, etc...

The Union

CONFRONTING RESISTANCE: FUNDAMENTALS TO INNOVATIONS
THE 47TH UNION WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH, 26-29 OCTOBER 2016, LIVERPOOL, UNITED KINGDOM

- Sessions scientifiques
- Cours post-graduation
- Les réunions: avec experts, des bureaux régionaux, des sub-sections du bureau, de métier, dites de côté
- Poster sessions: discussion et E-poster
- Abstract sessions: courte et longue
- Sessions spéciales, satellites, plénières
- Workshops
- Symposium
- Activités et discussions dans Community Common
- Espaces des exposants, des militants, de communication en petites comités

The Union

CONFRONTING RESISTANCE: FUNDAMENTALS TO INNOVATIONS
THE 47TH UNION WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH, 26-29 OCTOBER 2016, LIVERPOOL, UNITED KINGDOM

END TB The End TB Strategy: Vision, Targets and Pillars

Vision: A world free of TB
Zero TB deaths, Zero TB disease, and Zero TB suffering

Goal: End the Global TB Epidemic

	MILESTONES		TARGETS	
	2020	2025	SDG ¹ 2030	END TB 2035
Reduction in number of TB deaths (annual and 2015-20)	30%	75%	90%	95%
Reduction in TB incidence rate (annual and 2015-20)	20%	50%	80%	90%
TB-affected families being tuberculosis-free (also for TB Dx)	0%	0%	0%	0%

Adaptation of the strategy and targets at country level, with global collaboration

1° PILIER: SOINS INTEGRÉS ET ORIENTÉS VERS LE PATIENT ET LA PREVENTION

A.
Diagnostic préventif de la tuberculose incluant le test universel sur la résistance aux médicaments et le **dépistage systématique des contacts et des groupes à haut risque**

B.
Traitement de toutes les personnes avec la tuberculose incluant la tuberculose pharmaco résistante et **l'assistance au patient**

C.
Collaboration des services tuberculose/VIH et gestion des **comorbidités**

D.
Traitement préventif des personnes à risque élevé et **vaccination** contre la tuberculose

2° PILIER: POLITIQUES AUDACIEUSES ET SYSTÈME DE SOUTIEN

A.
Engagement politique avec des ressources adéquates pour la tuberculose et la prévention

B.
Engagement des communautés, des organisations, de la société civile ainsi que **des prestataires public et privé**

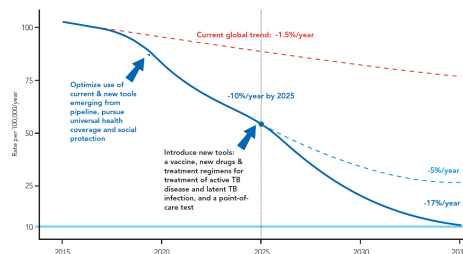
C.
Politique de **couverture maladie-universelle** et cadres réglementaires pour **les notifications de cas** dont l'enregistrement est essentiel ; qualité et **utilisation raisonnable de médicaments** et contrôle d'infection

D.
Protection Sociale, allègement de la pauvreté et **actions sur d'autres déterminants** de la tuberculose

3°PILIER: RECHERCHES ET INNOVATIONS INTENSIFIES

- A.**
Découverte, développement et assimilation rapides
 de nouveaux **outils, interventions et stratégies**
- B.**
 Favoriser la **recherche** afin d'optimiser sa mise en œuvre et son impact et **promouvoir les innovations**

BUTS EPIDEMIOLOGIQUES



CE QUI EST VIEUX DEVIENT NEUF

PRINCIPES DE CONTRÔLE EPIDEMIOLOGIQUE:

- 1° Trouver les cas précocement avant la transmission
- 2° Les traiter jusqu'à la fin et évaluer les résultats
- 3° Tester les contacts, chercher les ITL et les traiter
- 4° Engager la communauté locale pour que le programme soit pérenne localement
- 5° Eliminer la TB avec la volonté politique

PRISE EN CHARGE DE PATIENT

- Accès au diagnostic
- Diagnostic plus rapide et plus précis possible
- Diagnostic posé = traitement proposé, acceptable et accessible
- Traitement adapté/adaptable et suivi
- Traitement accompli jusqu'au bout sans rechute et sans créer la résistance
- Recherche active des cas index quelque soit localisation et stade de la maladie
- Recherche active des ITL et leur traitement préventif

PRISE EN CHARGE DANS LE CONTEXTE ET DANS LES DETAILS

- Sécurité sociale
- Prix/coûts/investissements
- Ethique et égalité d'accès au système de soin
- Déploiement des moyens sur le terrain
- Education du personnel, des patients, du public
- Développement et déploiement des outils diagnostiques, des traitements, de la prévention
- Gestion des comorbidités
- Gestion des facteurs favorisants, de précipitation, des risques associés
- Communication(s) et les moyens de communication

The Union
 CONFRONTING RESISTANCE: FUNDAMENTALS TO INNOVATIONS
 THE 47th UNION WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH, 24-28 OCTOBER 2016, LIVERPOOL, UNITED KINGDOM

- **CONFRONTER LA RESISTANCE : DES BASES AUX INNOVATIONS**
- **Know-Act-Share => Connaître - faire - partager**
- 1) Connaître LES données épidémiologiques:**
 - Mondiales
 - Locorégionales
 - Nationales
 - Sub nationale (régionales, départementales, urbains, rurales, locales détaillées)

The Union
CONFRONTING RESISTANCE: FUNDAMENTALS TO INNOVATIONS
THE 47TH UNION WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH, 24-28 OCTOBER 2014, LIVERPOOL, UNITED KINGDOM

CHIFFRES MONDIAUX - ESTIMATIONS

	NOMBRE DE CAS	NOMBRE DE MORTS
TOUTES FORMES	10,4 millions 142/100 000 • 1 million enfants • 3,5 millions femmes • 5,9 millions hommes	1,8 millions • 210 000 enfants • 500 000 femmes • 1 100 000 hommes
HIV/TB	1,2 millions (11%)	390 000
MDR TB	480 000	190 000

The Union
CONFRONTING RESISTANCE: FUNDAMENTALS TO INNOVATIONS
THE 47TH UNION WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH, 24-28 OCTOBER 2014, LIVERPOOL, UNITED KINGDOM

2) Connaître S/CES données épidémiologiques et géographiques

- TBM
- résistance
- ITL
- Groupes à risque
- Groupes sociologiques/économiques/ethniques
- Groupes migratoires
- Comorbidités associés
- Accessibilités aux outils diagnostiques/ traitement/suivi/DOT
- Accès au(x) système(s) médical(aux)

The Union
CONFRONTING RESISTANCE: FUNDAMENTALS TO INNOVATIONS
THE 47TH UNION WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH, 24-28 OCTOBER 2014, LIVERPOOL, UNITED KINGDOM

3) Connaître aussi le contexte historique et son impact sur l'épidémiologie

- Exemple japonais
- Exemples de l'Europe de l'ouest
- Comparaison entre différents états d'épidémiologie similaire sur certains détails qui diffèrent et les analyser
- Analyse locale historique

The Union
CONFRONTING RESISTANCE: FUNDAMENTALS TO INNOVATIONS
THE 47TH UNION WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH, 24-28 OCTOBER 2014, LIVERPOOL, UNITED KINGDOM

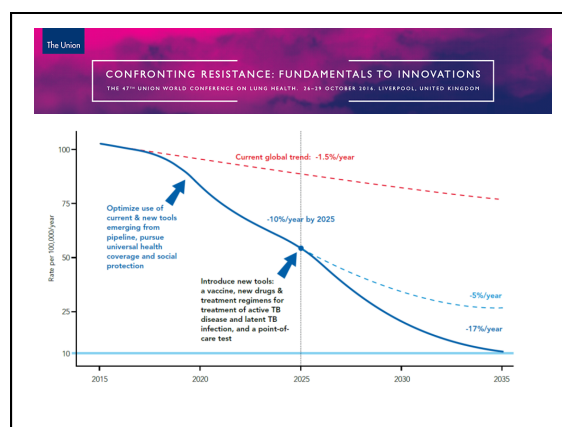
4) Collecte et analyse des données:

- Analyser les données locales de routine
- Faire des études et la recherche sur le terrain
- Améliorer la collecte systématique, automatisée; l'exhaustivité de diagnostic
- DO TBM, ED+/GeneXpert/culture/rx/clinique, résistance, ITL, TT, issue de traitement

The Union
CONFRONTING RESISTANCE: FUNDAMENTALS TO INNOVATIONS
THE 47TH UNION WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH, 24-28 OCTOBER 2014, LIVERPOOL, UNITED KINGDOM

Cela permet meilleure **décision**:

- **Internationale**: harmoniser les prises en charges, coopérer, mener actions aussi hors frontières
- **Nationale**: protocoles de dépistage, de traitement, ressources adaptées, éducation des professionnels, éducation thérapeutique/DOT, éducation à la prévention, organisation de la prise en charge, de la collecte des données
- **Locale**: actions à mener, de les prioriser de façon adaptée à la population



The Union
CONFRONTING RESISTANCE: FUNDAMENTALS TO INNOVATIONS
THE 47th UNION WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH, 24-28 OCTOBER 2014, LIVERPOOL, UNITED KINGDOM

PATIENT

STIGMATISATION RESSENTIE PAR LES PATIENTS – EXEMPLE Bangladesh

- **FEMMES PLUS TOUCHÉES:**
 - n'en parlent pas dans leur entourage
 - Se sentent embarrassées et honteuses
 - Elles se mésestiment elles-mêmes
 - Leur entourage les mésestime
 - Elles ont été mises à l'écart par leur entourage
 - Les autres ont refusé de les rencontrer
 - Ont eu problèmes avec leur mariage
- **HOMMES PLUS TOUCHÉS:**
 - Épouse refuse sexe
 - Des problèmes matériels – perte de travail, de revenus
 - charges familiales augmentés

TB PROOF – ZERO STIGMA



LA TUBERCULOSE, TOUS CONCERNÉS?
www.facebook.com/TBproof www.tbproof.org

DEMASQUONS LES PROBLÈMES DE COMMUNICATION ET LA STIGMATISATION

The Union
CONFRONTING RESISTANCE: FUNDAMENTALS TO INNOVATIONS
THE 47th UNION WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH, 24-28 OCTOBER 2014, LIVERPOOL, UNITED KINGDOM



Mycobacterium tuberculosis

- *Sub populations* : rapides, lentes, intermédiaires
- *Sensibles/résistants*
- *Épidémiologie génétique*

M. tuberculosis Résistance

Population bacillaire dans différentes lésions



• TB ED+	10 ⁷ -10 ¹⁰ BK
• Cavitaire	10 ⁷ -10 ¹⁰ BK
• Infiltrate	10 ⁴ -10 ⁷ BK
• Nodules	10 ⁴ -10 ⁶ BK
• Adénopathies	10 ⁴ -10 ⁶ BK
• Rénale TB	10 ⁷ -10 ⁹ BK
• Extrapul. TB	10 ⁴ -10 ⁶ BK

M. tuberculosis Résistance

Mutants naturellement résistants selon la population bacillaire

• INH	1 x 10 ⁵ -10 ⁶ BK
• RIF	1 x 10 ⁷ -10 ⁸ BK
• SM	1 x 10 ⁵ -10 ⁶ BK
• EMB	1 x 10 ⁵ -10 ⁶ BK
• PZA	1 x 10 ² -10 ⁴ BK ?
• Quinolones	1 x 10 ⁵ -10 ⁶ BK ?
• Autres	1 x 10 ⁵ -10 ⁶ BK ?

M. tuberculosis Résistance

Mutants résistants selon la population bacillaire

La probabilité de trouver les mutants résistants avec 2 gènes différents pour 2 antituberculeux:

- 10^{12-14} for INH+RIF ($INH10^{5-6} \times RIF10^{7-8} = 10^{12-14}$)

3 gènes mutants simultanés pour 3 antituberculeux

- 10^{20} for INH+RIF+EMB



M. tuberculosis: Vitesse de réplication rapide

- Les bactéries répondant à ce critère sont responsables de:

- la possibilité/capacité de tuer le patient
- la symptomatologie
- la transmission
- ED +

- la création de résistance si mal traitées

⇒ Antibiotiques avec activité **BACTERICIDE**

⇒ INH, RIF, FLQ, SLDI, Lz, Bd, Dm

Vitesse de réplication lente

- Petit nombre
- Intracellulaires
- Pas de symptomatologie
- Pas de ED+
- Acide pH
- PAS DE MUTANTS NATURELS RESISTANTS

⇒ **RELAPS**

⇒ Stérilisation par PZA

Vitesse de réplication intermédiaire

- Petite population
- Caséum solide
- Conditions défavorables
- Pas de résistance naturelle

⇒ **RELAPS**

⇒ **Activité de stérilisation rapide des antibiotiques: RIF, Mfx, Cfz?, Bq, Dm**

- Si rapide = régime court possible

OBJECTIFS DU TRAITEMENT

- 1° REDUIRE :

- Mortalité
- Symptomatologie
- Transmission

INH, RIF, Lfx/ Mfx, SLDI, Lzd, Bq, Dm, Eto/Pto?

- 2° GUERIR SANS RELAPS

RIF, PZ, Lfx/ Mfx, Lzd, Cfz, Bdq, Dlm

- 3° SANS CRÉER RESISTANCE

COMBINAISONS

CONSTRUCTION DU REGIME DU TRAITEMENT (forme sensible ou pas)

- **Au moins 4 médicaments :**

2 essentiels (core) – 1 bactéricide et 1 stérilisant
2 accompagnants – protègent activité des cores

- **TEMPS (RIF, PZA, Mfx?)**

Les accompagnants peuvent être INTERROMPUS **après la conversion ED/culture**

- **Effets indésirables à prévoir et à gérer**

Chemotherapy in TB Drug Action

Adapted from: Caminero JA, et al. Treatment of TB. Eur Respir Monogr 2012; 58: 154-166

Activity	Prevention of Resistance	Bactericidal activity	Sterilising activity	Toxicity
High	Rifampicin Isoniazid Ethambutol	Isoniazid Rifampicin Lfx/Mfx	Rifampicin Pyrazinamide Mfx/Lfx	Ethambutol Rifampicin Isoniazid Fluoroquinolone
Moderate	Injectables Fluoroquinolone Ethionamide Cycloserine PAS Linezolid?	Injectables Linezolid Bedaquiline Delamanid	Linezolid Bedaquiline Delamanid	Injectables Pyrazinamide
Low	Pyrazinamide	Ethionamide Pyrazinamide	Clofazimine	Rest

Rational Classification of Anti-TB Drugs. New Proposal

Caminero JA, Scardigli A. Eur Respir J 2015 (in Press)

Group 1: First Line Drugs, Oral (H,R,E,Z) - H, R, Z (Core) - E	→ All Possible
Group 2: Fluoroquinolones (Core): High dose Lfx, or Mox	→ 1
Group 3: Linezolid, Bedaquiline, Delamanid	→ As much as possible
Group 4: SL Injectables (Core): Km, Ak, Cm	→ 1
Group 5: Eth/Pth, Clofaz., Carbapenems	→ Until 4 New
Group 6: Cs, PAS, Amx/Clavul.	→ Exceptional If < 4

The Union
CONFRONTING RESISTANCE: FUNDAMENTALS TO INNOVATIONS
THE 9TH UNION WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH, 24-29 OCTOBER 2014, LIVERPOOL, UNITED KINGDOM

• DEUXIEME LIGNE

GROUP A Fluoroquinolones	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin						
GROUP B Second-line injectable agents	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin)						
GROUP C Other Core Second-line Agents	Ethionamide / Prothionamide Cycloserine / Terizidone Linezolid Clofazimine						
GROUP D Add-on agents (not core MDR-TB regimen components)	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>D1</td> <td>Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid</td> </tr> <tr> <td>D2</td> <td>Bedaquiline Delamanid</td> </tr> <tr> <td>D3</td> <td>p-aminosalicylic acid Imipenem-Cilastatin Meropenem Amoxicillin-Clavulanate (Thioacetazone)</td> </tr> </tbody> </table>	D1	Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid	D2	Bedaquiline Delamanid	D3	p-aminosalicylic acid Imipenem-Cilastatin Meropenem Amoxicillin-Clavulanate (Thioacetazone)
D1	Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid						
D2	Bedaquiline Delamanid						
D3	p-aminosalicylic acid Imipenem-Cilastatin Meropenem Amoxicillin-Clavulanate (Thioacetazone)						

Reclassement Plus haut?

Choix de régime de traitement pour les patients avec RR/MDR TB confirmée

- Sensibilité confirmée ou présumé à tous les médicaments utilisés dans le régime court (résistance à isoniazid excepté)
- PAS d'exposition à ≥1 deuxième-ligne medicines dans le régime court MDR-TB pour ≥1 mois
- PAS d'intolérance à aucun médicament utilisé dans le régime court MDR-TB pas de risque de toxicité (interactions médicamenteuses)
- Grossesse exclue
- Seulement formes pulmonaires
- Tous les médicaments du régime court MDR-TB sont sur le marché locale

↓ OUI

MDR-TB régime court
4SLD/2SLD
4-6mois/5mois

↓ NON

Individualisé ("longue")
MDR-TB régime 4+SLD/3+SLD
8mois/12+mois

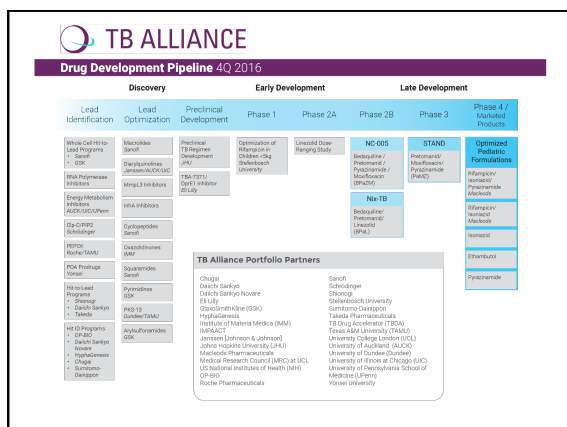
RÉGIME SANS SUCCES, INTOLÉRANCE, REVIENT APRES INTERRUPTION >2 MOIS, EMERGENCE D'UN CRITERE D'EXCLUSION

Recommandations de traitement court pour une tuberculose multi résistante, 2016

Durée: **9-12 mois**, tous pour 4-6 mois; puis 5-mois continuation avec 1, 4, 5, 6

Condition: résistance non connue ou suspectée à FQ et/ou des injectables

- Fluoroquinolone** de la génération la plus récente (moxi-, levo-, gatifloxacin)
- Injectable** (aminoglycoside: kanamycin, amikacin; or polypeptide: capreomycin) pour jusqu'à 6 mois
- Ethionamide**
- Clofazimine**
- Pyrazinamide**
- Ethambutol**
- High-dose isoniazid**



INTERNET DES CHOSES DANS LA LUTTE ANTITUBERCULEUSE LES PLATEFORMES DIAGNOSTIQUES CONNECTEES

PILLAR 1

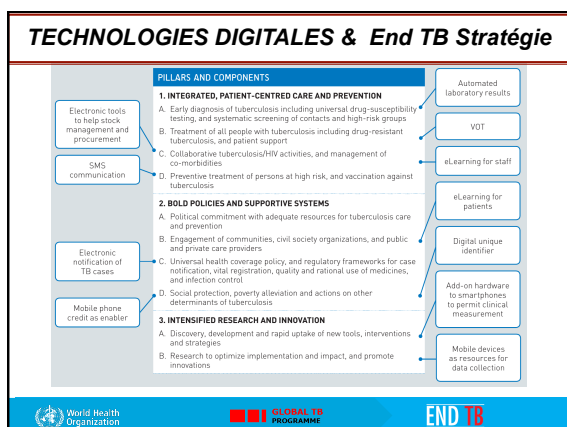
GeneXpert, Omni, BD BACTEC MGIT, Qiagen ESEQuant LRS Rapid Speciation and LPA test reader, Hain GenoScan LPA test reader, FID Dext Reader

Diagnosics Devices - Multiple Manufacturers - Multiple Assays

Alere, Alere-q, PIMA, Alere-q, Others in test & development

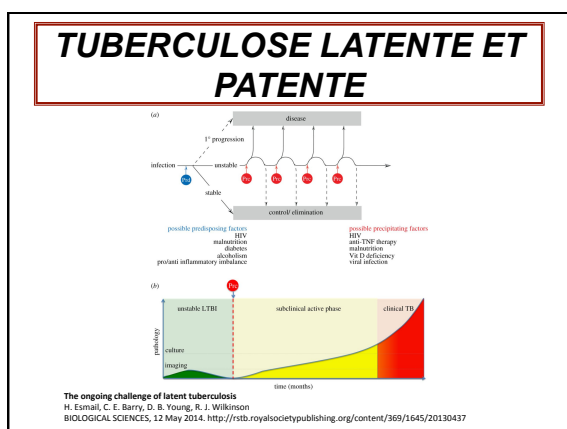
Source: Dr C. Denlinger, FMD

World Health Organization, GLOBAL TB PROGRAMME, END TB



TRAITEMENT MONITORE

World Health Organization, GLOBAL TB PROGRAMME, END TB



MARQUEURS DE LA PROGRESSION VERS LA MALADIE

- Taux de QuantIFERON® post vaccinal
- CD4 - BCG spécifiques
- IL-2, IL-17
- IFN γ
- TNF α
- IgG spécifiques
- HLA-DR+ CD4
- Études génétiques
- Évolution dans le temps des populations des cellules lymphoïdes et myéloïdes

VACCINS EN DEVELOPPEMENT

Global Clinical Pipeline of TB Vaccine Candidates

Phase 1	Phase 2a	Phase 2b	Phase 3
MTEVAC BioZabi, TBV, Zaragoza	RUTI Atriviel Farma, S.L.	DAR-901 Dartmouth	Vaccap™ Aihui Zhifei Longcom
A65 AGRSA McMaster, Cardoso	H4/186/1831 ISI, Vahros, Aeras	YPM 4002 SI, Max Planck, VPM, TBV	
Ch460x1.85A/MVASSA Oxford, Birmingham	H4-IC31 Serrall Passera, ISI, Aeras	M72 + AS01E IGRA, Aeras	
MVASSA/MVASSA (B, Aerosol) Oxford	ID93 + GLA-SE ERI, Wellcome Trust		
TB/FLU-04L HISOP			

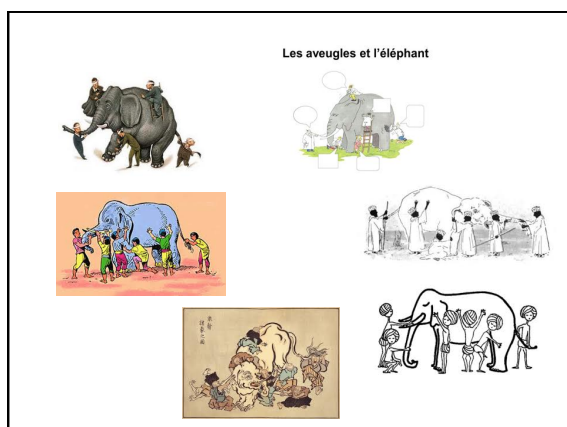
Legend:
■ Viral Vector
■ Protein / Adjuvant
■ Mycobacterial - Whole Cell or Extract

Revised on February 2, 2017
Please note: Information is self-reported by vaccine sponsors.

AERAS Advancing Tuberculosis vaccines for the World

EDUCATION, SURVEILLANCE ET TECHNOLOGIES MODERNES

- CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS
- MANAGEMENT DU PROGRAMME
- SURVEILLANCE DES TRAITEMENTS
- e-learning



The Union

MERCI

THE 47TH UNION WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH
26-29 OCTOBER 2016, LIVERPOOL, UNITED KINGDOM