

La tuberculose : Depuis la découverte des antibiotiques, l'attente d'autres révolutions pour éradiquer un problème persistant de santé publique.

Brigitte GICQUEL

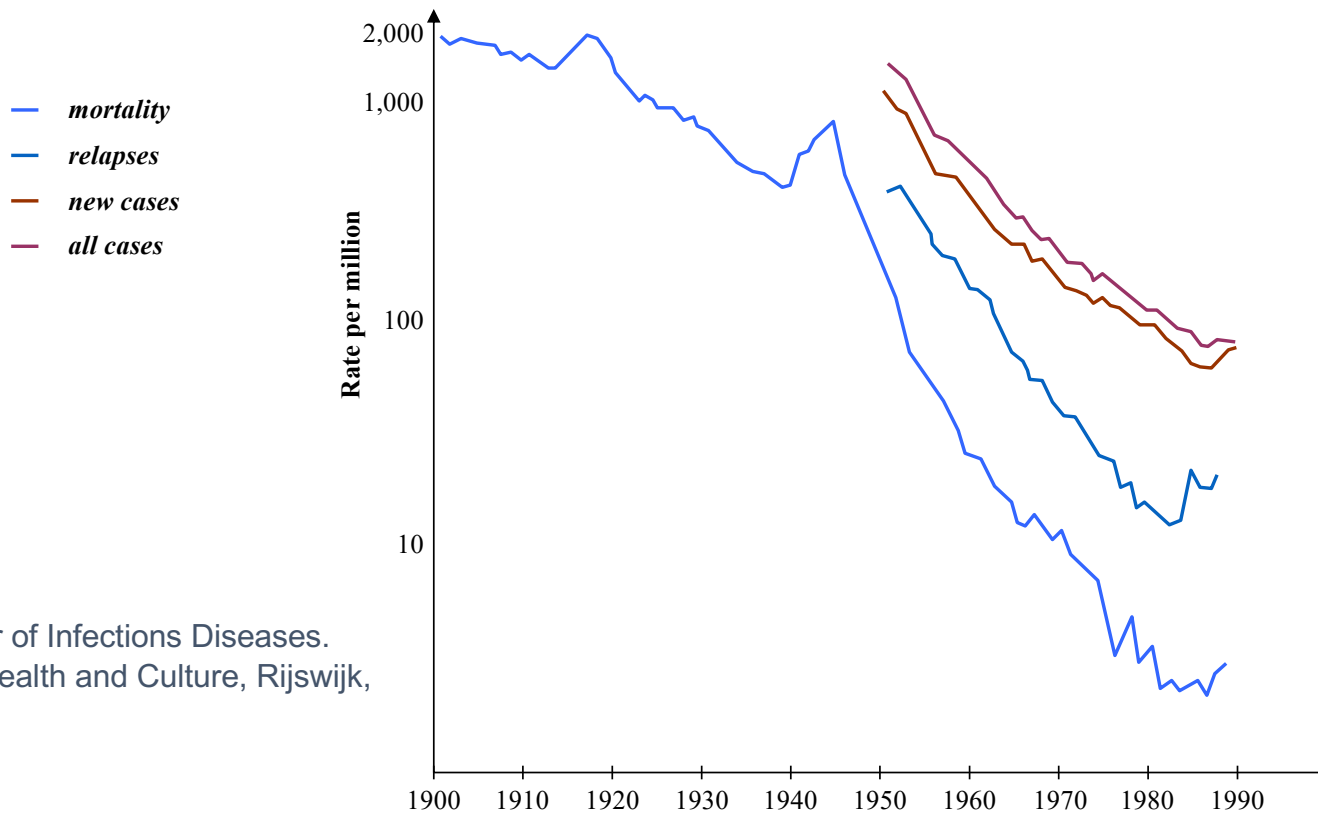
INSTITUT PASTEUR, PARIS et

Nanshan CCDC de Shenzhen, Chine

La tuberculose une vieille maladie toujours d'actualité.

- 10 millions de nouveaux cas par an
- 1,5 million de morts par an.
- 500 000 nouveaux cas de tuberculose multi-résistantes (MDR) par an

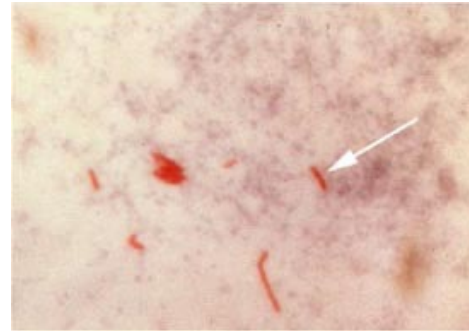
Taux de mortalité, d'incidence et de réactivation aux Pays Bas depuis 1900



(Chief Medical Officer of Infections Diseases.
Ministry of Welfare, Health and Culture, Rijswijk,
Netherlands)

Une succession d'approches efficaces ont permis de lutter contre la tuberculose

- Le diagnostic
- Le traitement
- La vaccination



La découverte du bacille de la tuberculose par Robert Koch (1882) ouvre la voie au diagnostic de la tuberculose

Le diagnostic de la tuberculose (ancien)

- La détection de l'infection par l'observation de l'induration provoquée au point d'injection d'extraits de bacille de la tuberculose (la tuberculine).
- La détection de bacilles de la tuberculose au microscope grâce aux méthodes de coloration à partir d'échantillons cliniques ou de cultures à partir d'échantillons cliniques.
- Les examens microscopiques sont confirmés par la culture et des tests biochimiques spécifiques, ce qui prend trois à six semaines, sans compter l'antibiogramme qui complète le diagnostic.

Le diagnostic rapide de la tuberculose

- Grâce aux technologies PCR et au séquençage d'ADN, le temps pour obtenir un diagnostic est considérablement réduit.
- Ces tests utilisent des systèmes fermés pour réduire les contaminations de laboratoire et le travail de laboratoire.
- Ces tests sont utilisés pour le diagnostic et l'antibiogramme.

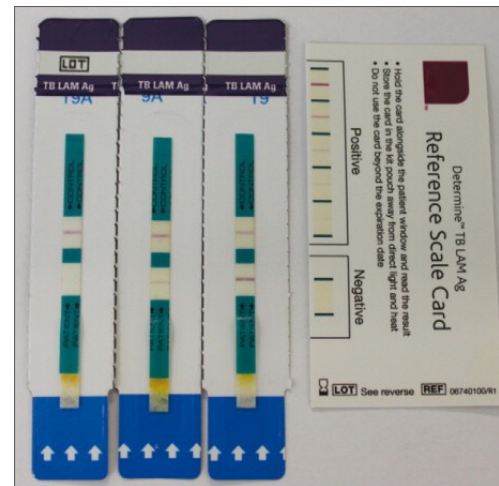
Méthodes utilisant la détection d'acides nucléiques après amplification et détections

- Des sondes moléculaires spécifiques détectent l'amplification par PCR
- Les tests PCR sont simples ou multiples
- L'analyse utilise l'hybridation de sondes spécifiques ou la différence du point de fusion de l'hybridation
- Le séquençage Sanger
- Le séquençage NGS après amplification
- Le séquençage NGS de génomes entiers (WGS)

Détection d'antigènes de *M. tuberculosis* dans les échantillons cliniques

Détection de lipoarabinomannane dans les urines

AlereLAM

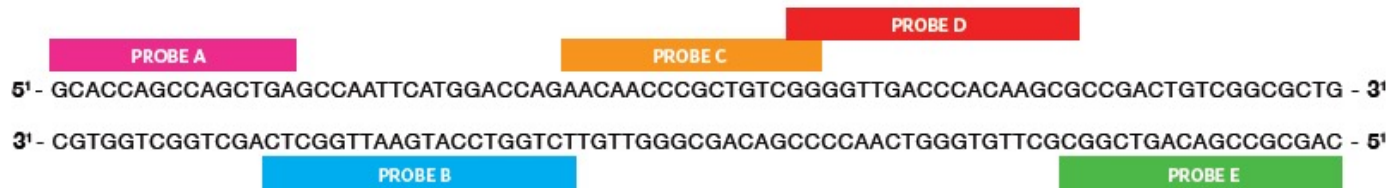


Cas de patient VIH avec faible taux de CD4

D'après Morand P cours Pasteur Tuberculosis

La region du gene *rpoB* contenant les mutations de résistance

Région core de 81 pb comprenant les mutations de resistance à la rifampicine



Amplification PCR de la region core

5 sondes hybrident avec les sous regions

Contenant ou non les différentes mutation

1 amplification détecte l'ensemble de la region mutée de *M. tuberculosis*

D'après Morand P cours Pasteur Tuberculosis

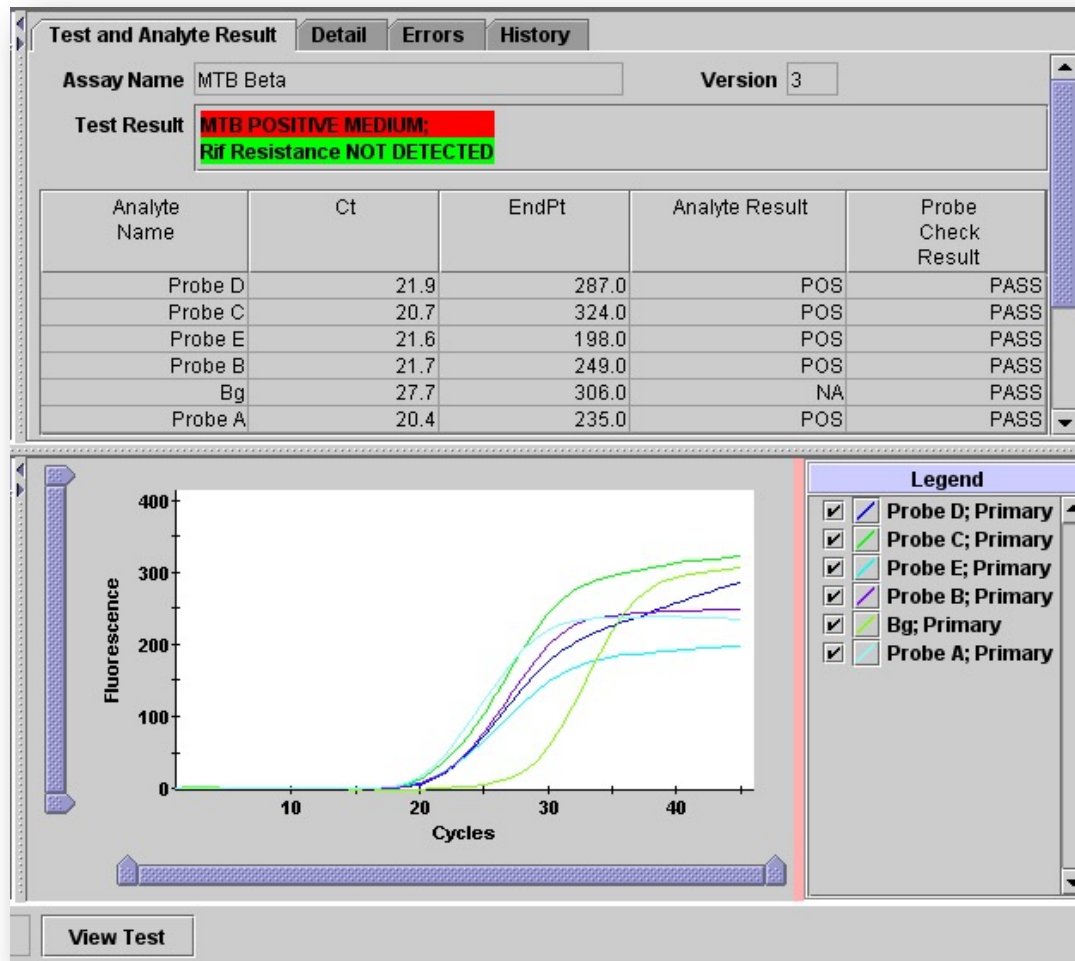
La cartouche Xpert MTB/RIF (Cepheid), un système fermé



PCR quantitative en temps réel
L'ADN de *M. tuberculosis* et la résistance à la
rifampicine sont détectés.

D'après Morand P cours Pasteur Tuberculosis

Resultats

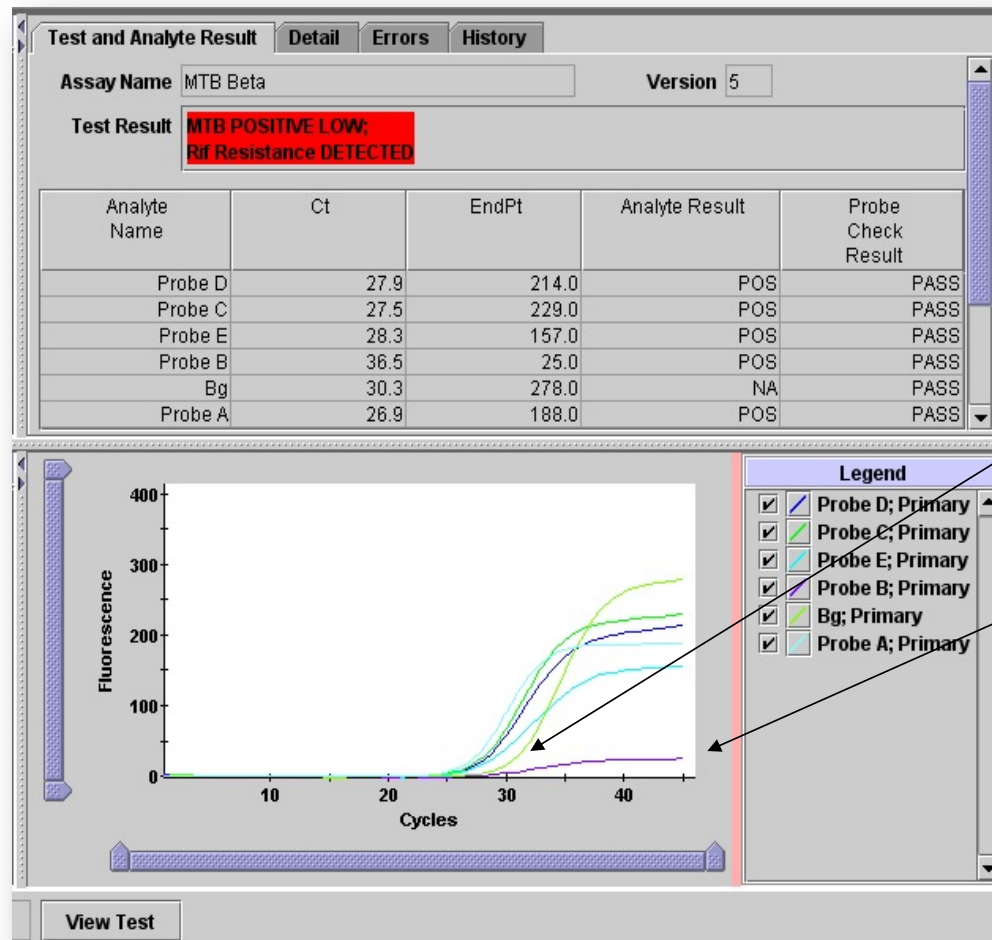


Detection de
l'ADN de *M.*
tuberculosis
Complex

Pas de
mutation de
résistance à
la
rifampicine
détectée

D'après Morand P cours Pasteur Tuberculosis

Resultats



Detection de *M. tuberculosis* Complex (faible quantité)

Mutation associée à la résistance à la rifampicine

D'après Morand P cours Pasteur Tuberculosis

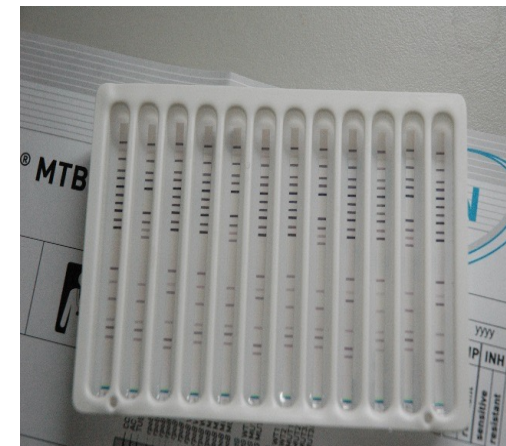
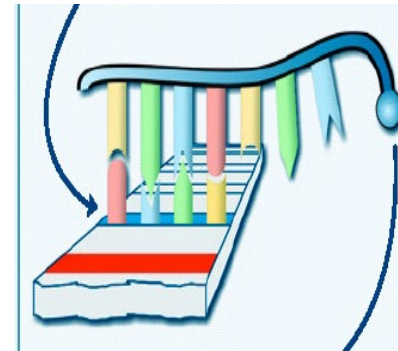
Cartouches Genexpert disponibles

- Xpert MTB Rif: identifie *M. tuberculosis* et la résistance à la rifampicine.
- Xpert MTB Rif ultra: identifie *M. tuberculosis* avec plus de sensibilité et la résistance à la rifampicine.
- Xpert MTB XDR: identifie *M. tuberculosis* et les résistances à l'isoniazide, à la rifampicine, à l'éthionamide, aux fluoroquinolones à la kanamycine, à l'amikacine et à la capréomycine.

Identification par hybridation

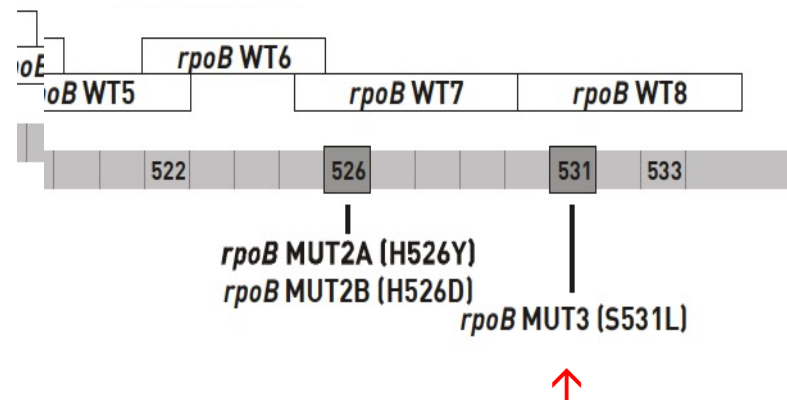
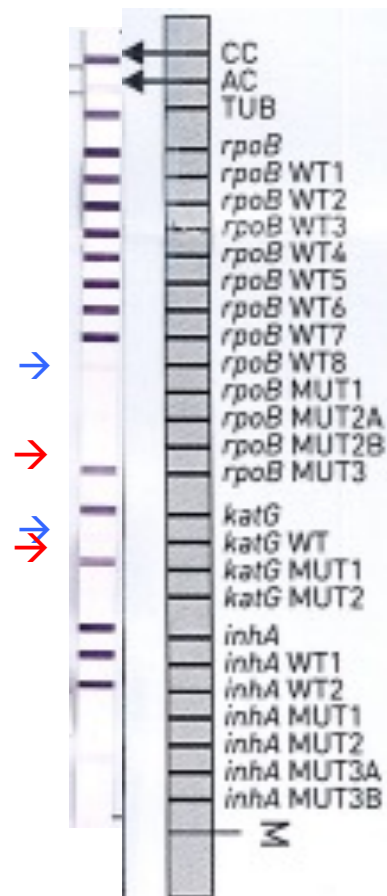
PCR + hybridation

- Hain GenoType MTBDR plus
RIF (rpoB),
INH (inhA, katG)
- Hain GenoType MTBDRsl
Fluoroquinolones (gyrA, gyrB)
AMK-KAN-CAP (rrs, eis)



D'après Morand P cours Pasteur Tuberculosis

HAIN GenoType MTBDRplus



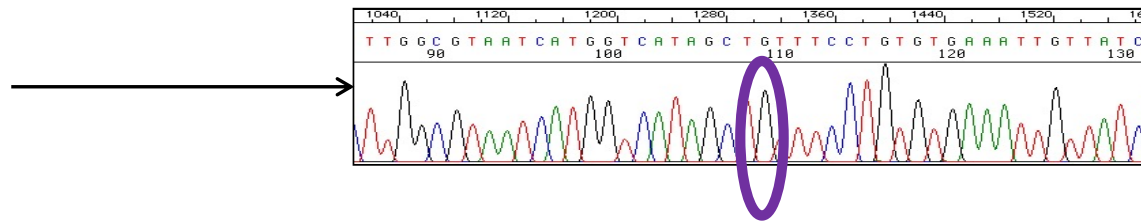
RIF^R

INH^R

MDR

D'après Morand P cours⁴ Pasteur Tuberculosis

Méthode de séquençage: Sanger



Mutations des gènes comparées à l'allèle sauvage et associées au phénotype de résistance et à l'échec au traitement.

- Gènes séquencés pour la détection de résistance aux antibiotiques:
 - Fluoroquinolones : **gyrA**, **gyrB**
 - Isoniazide : **katG**, **inhA**
 - AMK-KAN-CAP : **rrs**, **eis**
 - Pyrazinamide : **pncA**)
 - ...

D'après Morand P cours Pasteur Tuberculosis

Méthodes recommandées par l'OMS

Amplification isothermique

- TB-LAMP

PCR en temps réel

- GeneXpert / Xpert MTB/RIF series
- Molbio / Truenat MTB, MTB plus, MTB-RIF Dx assay

Resistances aux antibiotiques de première ligne par hybridation

- Hain, GenoType MTBDRplus ver2
- Nipro, Genoscholar NTM+MDR TB II

Résistances aux antibiotiques de deuxième ligne par hybridation

- Hain, Genotype MTBDRsl ver 1/ ver 2

D'après Morand P cours Pasteur Tuberculosis

La liste des gènes impliqués dans la résistance aux antibiotiques s'allonge tous les jours.

Difficulté d'inclure la détection de tous ces gènes dans des tests simple, tests d'hybridation ou Xpert.

De nouveaux antibiotiques sont utilisés et de nouvelles résistances sont découvertes.

Dès qu'un test est positif pour la présence de *M. tuberculosis* et la résistance à la rifampicine le mieux sera sans doute de faire un séquençage multiplex ou même de faire un séquençage complet du génome.

La limite du pouvoir de détection peut varier d'un gène à détecter à l'autre.

La dernière cartouche de détection Ultra de Cepheid utilise un gène répété dans le génome pour la détection de *M. tuberculosis* et un gène unique pour la résistance à la rifampicine.

Certains échantillons peuvent ainsi apparaître non déterminé quant à la rifampicine alors qu'ils sont résistants. On atteint là une des limitations de la détection.

Gènes bactériens impliqués dans la résistance

Miotto p et al Respirology 2018 Dec;23(12):1098-1113.

Table 1. List of drug resistance-related genes against anti-TB drugs

Drug	Resistance-related genes	Occurrence(%)	Gene product
Rifampicin	<i>rpoB</i>	95–99	RNA polymerase subunit B
Isoniazid	<i>katG</i>	60–95	Catalase-peroxidase
	<i>inhA</i>	8–43	Promoter region for 2-trans-enoyl-CoA reductase
Ethambutol	<i>embB</i>	40–68	Arabinosyltransferase
	<i>ubiA</i>	9.5–45.5	5-Phospho- α -d-ribose-1-diphosphate phosphoribosyltransferase
Streptomycin	<i>rpsL</i>	70–85	Ribosomal protein S12
	<i>rrs</i>	70–85	16S rRNA
	<i>gidB</i>	N/A	Putative 16S rRNA methyltransferase
Quinolones	<i>gyrA</i>	97–98	DNA gyrase subunit A
	<i>gyrB</i>	N/A	DNA gyrase subunit B
Aminoglycosides	<i>rrs</i>	86–97	16S rRNA

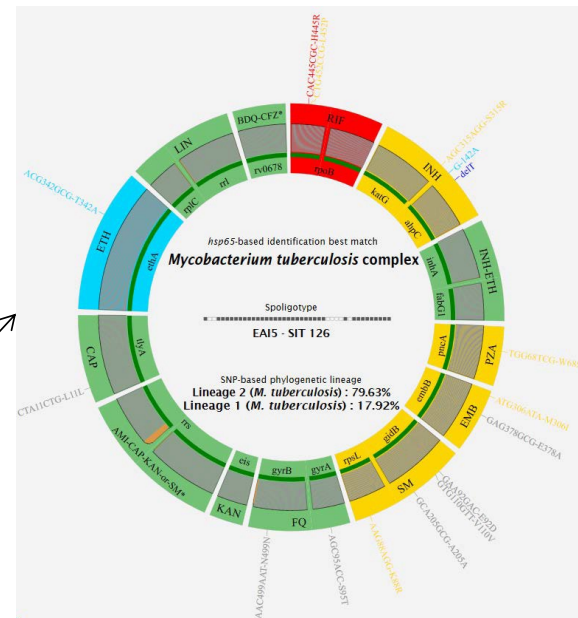
NGS-amplicon : ex Deeplex (Genoscreen)

24 multiplex PCR
(rpoB, gyrA, etc)

NGS des amplicons

Couverture/profondeur

Pour chaque cible



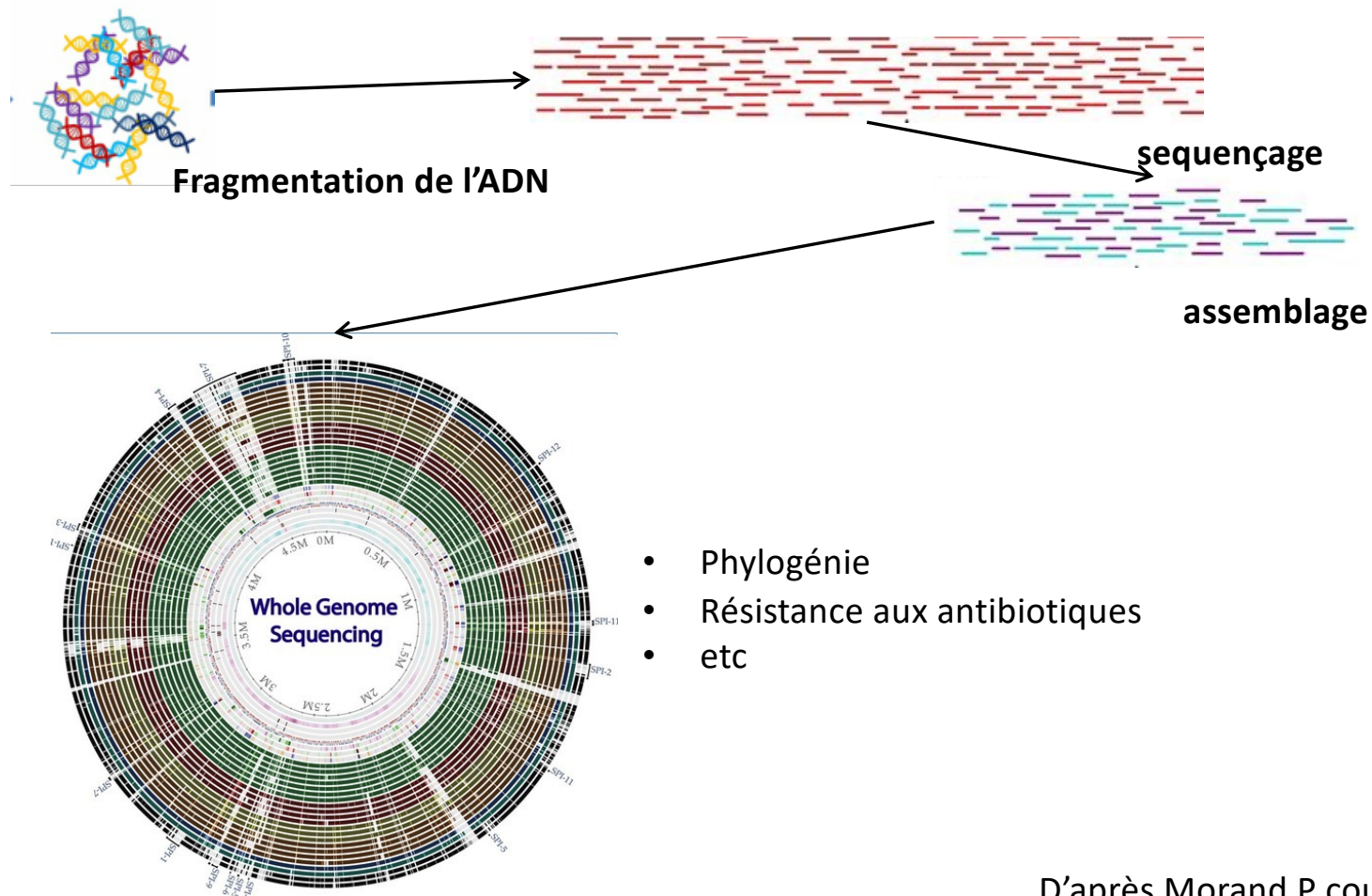
Prediction of resistance / susceptibility

Des mutations compensatoires pour contrer le désavantage de croissance conférés par des mutations dans des gènes essentiels

[Drug resistance, fitness and compensatory mutations in *Mycobacterium tuberculosis*](#). Alame Emane AK, et al. Tuberculosis (Edinb). 2021. PMID: 34090078 Review.

RIF	<i>rpoB</i> RRDR	Resistance	Ser450Leu
			Asp435Gly
			AA 445 & others
	<i>rpoC</i>	Compensatory	Phe452Leu, Val483Gly
			& other sites
	<i>rpoA</i>	Compensatory	Several sites
	<i>rpoB</i>	Compensatory	Ile1106Thr & others

NGS – Sequençage de génomes entiers



D'après Morand P cours Pasteur Tuberculosis

Evolution des techniques diagnostiques

- Le séquençage des génomes permet d'incorporer de nouvelles sondes pour détecter de nouvelles résistances aux antibiotiques et de détecter la ressemblance de souches bacillaires permettant de conclure à des clusters de transmission.
- Séquençage des bacilles des échantillons détectés comme rif R par Xpert ou hybridation permet d'obtenir rapidement des informations utiles au traitement.

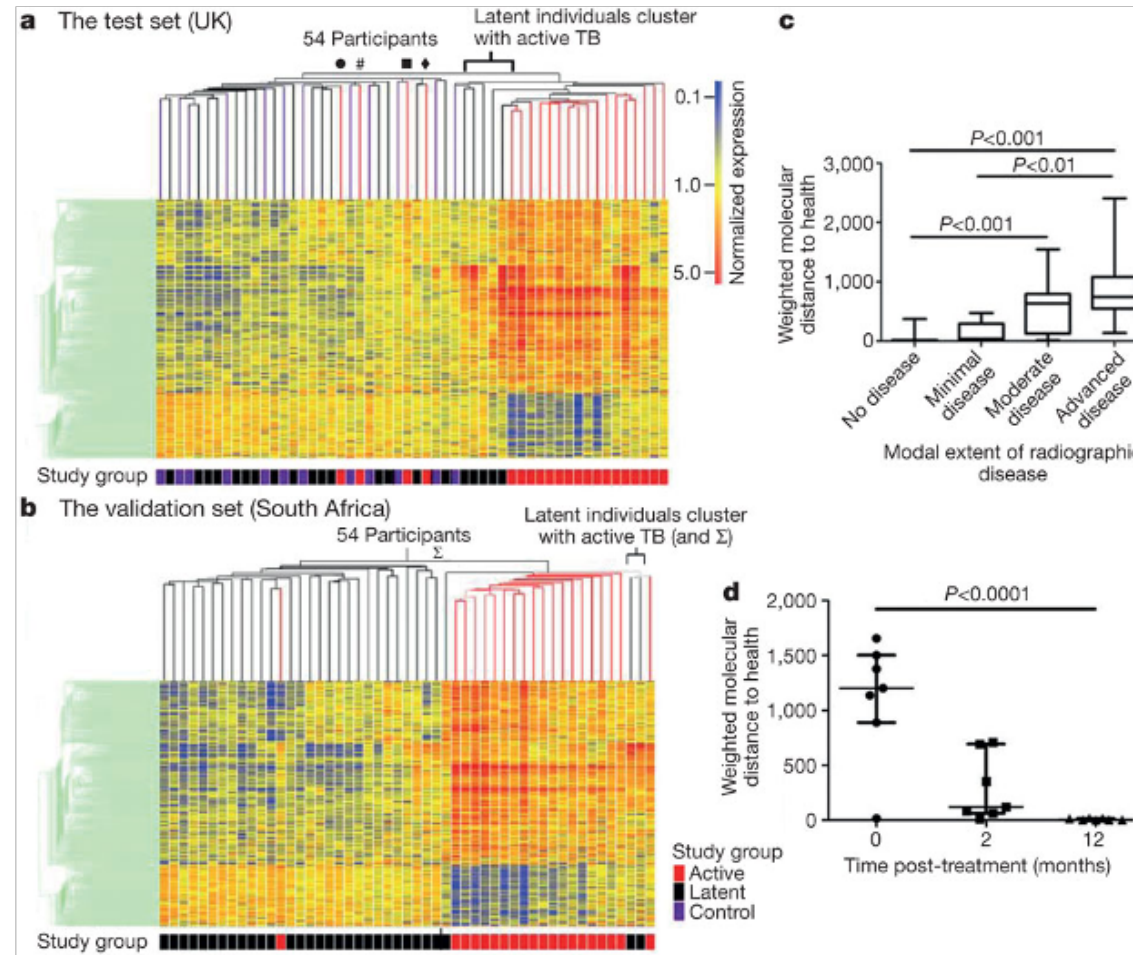
Diagnostic par détection des réponses de l'hôte

Mesure du taux d'interféron gama produit après stimulation in vitro de PBMC. Les résultats sont obtenus plus rapidement que ceux obtenus par l'intra-dermoréaction.

Cette technique permet de savoir si une personne est infectée ou malade mais ne fait pas la différence entre les deux états, ce qui pose un problème pour le traitement.

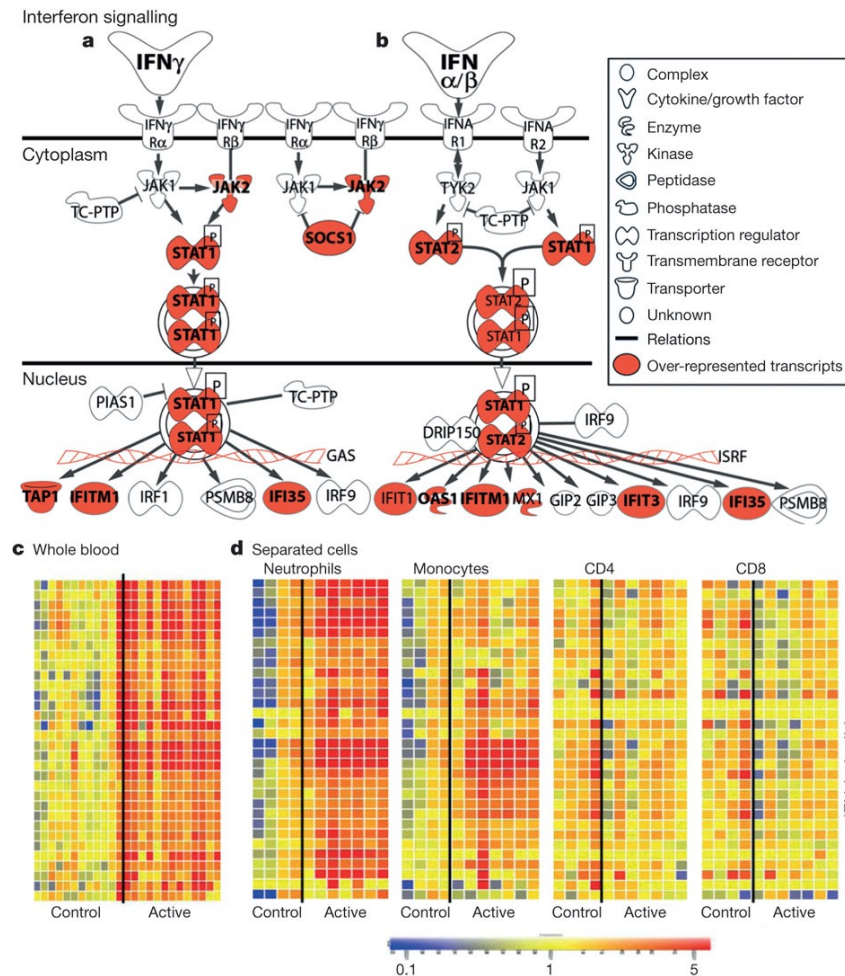
La mesure des réponses globales de l'hôte montre une différence entre les deux états, infection ou maladie. Il n'existe pas encore de test rapide utilisant ces découvertes de façon fiable.

La mesure des réponses globales chez les personnes vaccinées versus les infectées montrent aussi des différences. Il existe cependant déjà le Quantiféron gold qui utilise la production d'interféron gama après stimulation in vitro de PBMC par des antigènes absents du génome du BCG.



MPR Berry *et al. Nature* **466**, 973-977 (2010) doi:10.1038/nature09247

Expression des genes induits par l'interferon gama chez les sujets malades



MPR Berry *et al.* *Nature* **466**, 973-977 (2010) doi:10.1038/nature09247

nature

Susceptibilité génétique à la tuberculose

- Jusqu'à récemment aucune étude n'avait montré une implication significative d'un gène particulier dans la susceptibilité à la tuberculose
- Une étude récente montre que la fréquence de l'allèle P1104A de TYK2 sous forme homozygote est plus élevée chez les malades tuberculeux (6/620, 1%) que dans un groupe contrôle (228/114,473, 0.2%). Cette mutation de TYK2 inhibe l'induction d'interféron gamma par IL23.
- L'allèle P1104A de TYK2 avait été isolé précédemment comme associé à des maladies auto-immunes.

Applications dérivées de l'implication de TYK2 dans la susceptibilité à la tuberculose

- Une application thérapeutique est donc difficilement envisageable en raison d'une réponse dose/effet désavantageuse dans le cas de pathologies autres que la tuberculose
- Ces résultats ne permettent pas non plus d'envisager un test monogénique performant pour identifier un risque de tuberculose.
- Cependant ils permettent d'envisager que certaines combinaisons alléliques pourraient jouer un rôle dans la susceptibilité à la tuberculose et qu'il reste à déterminer.
- Il faudra alors travailler sur des banques de données plus importantes et ajouter un module d'intelligence artificielle aux résultats d'analyses de génomes entiers pour connaître les associations alléliques associés à la maladie de façon significative.

Traitements de la tuberculose

- Les premiers traitements efficaces de la tuberculose apparaissent après la deuxième guerre mondiale.
- La streptomycine fut efficace. Administrée d'abord en monothérapie, de nombreux mutants résistants apparurent.
- La découverte d'autres antibiotiques utilisés en association permit un traitement efficace de six mois.
- L'apparition de cas MDR compromet le traitement d'un nombre croissant de maladies.
- De nouveaux antibiotiques pourraient remplacer les aminoglycosides ototoxiques et nécessitant une injection.

Mise au point des traitements

Antibiotics	Duration (months)	% failures/relapses
Streptomycin (S)		70-90
S + H + PAS	18 12 6	5 10-15 20-30
S (E) + H + R	12 9 6	0-2 0-2 5
S (E) + H + R + Z	6	0-2

H = Isoniazide

PAS = Para-Aminosalicylate

R = Rifampicine

Z = Pyrazinamide

E = Ethambutol

Un traitement de 4 mois pour la tuberculose non résistante aux antibiotiques

Un régime de quatre mois contenant de la rifapentine et de la moxifloxacine a été non inférieur en efficacité et similaire en termes d'innocuité et d'arrêt prématuré par rapport à un régime antimicrobien standard de six mois pour le traitement de la tuberculose

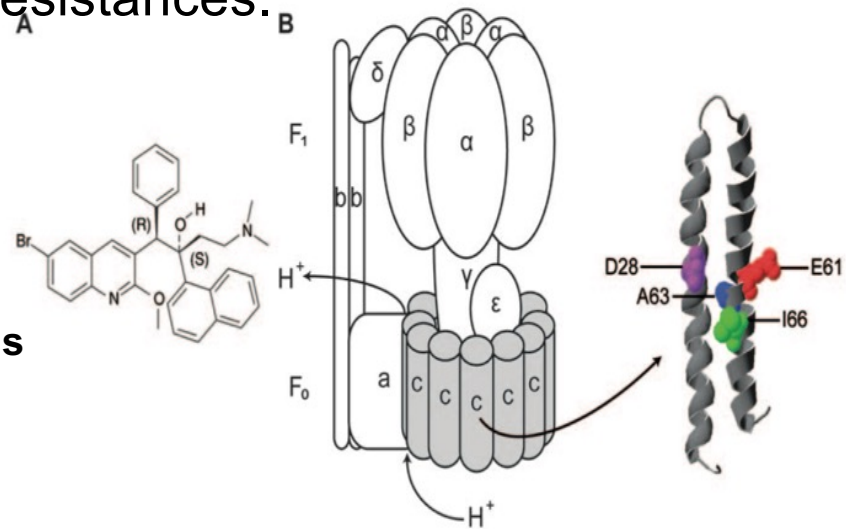
[Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis.](#) Dorman SE et al Antimicrob Agents Chemother. 2021 Sep 17;65(10):e0179420.

Depuis la découverte de la rifampicine dans les années 60, seule une nouvelle molécule a été découverte pour le traitement de la tuberculose: la bedaquiline (TMC 207).

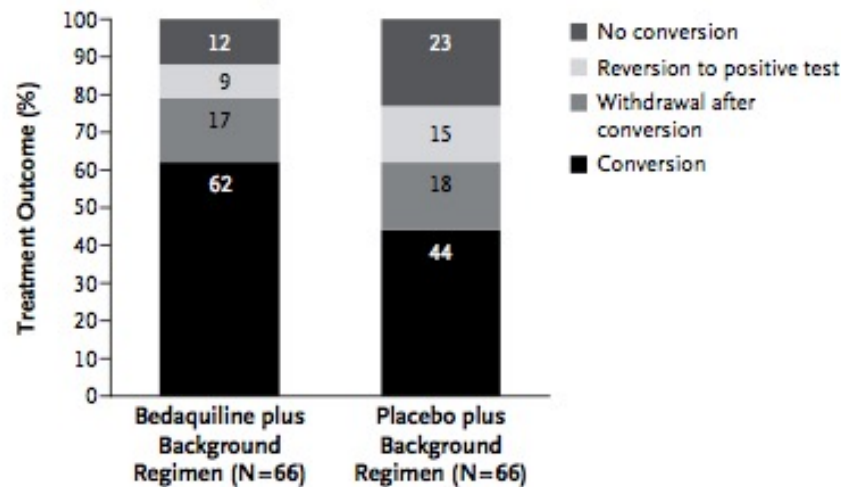
D'autres antibiotiques utilisés pour d'autres infections bactériennes sont utilisés pour la tuberculose.

D'autres antibiotiques sont nécessaires pour traiter les multirésistances et les ultrarésistances.

TMC207 empêche la rotation de la sous unite c en mimant la fonction de l'arginine186 de la sous unite a.
Marc R. de Jonge, 2007.

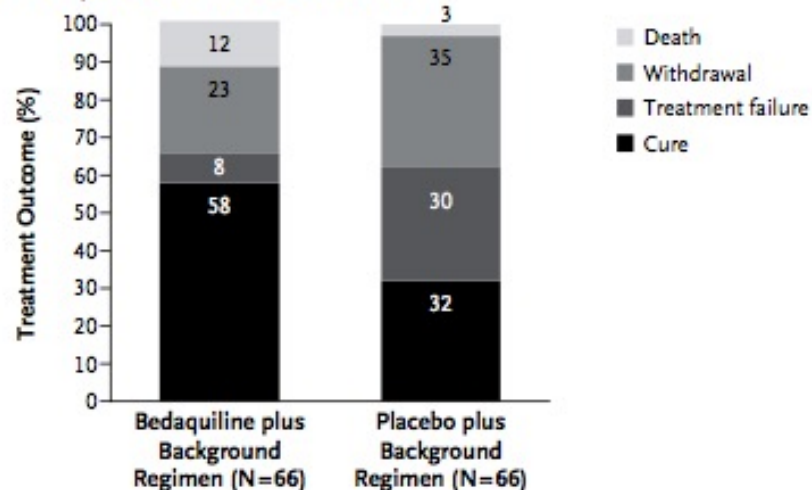


A Protocol-Defined Analysis



La première étude clinique de la bedaquiline montre une certaine toxicité

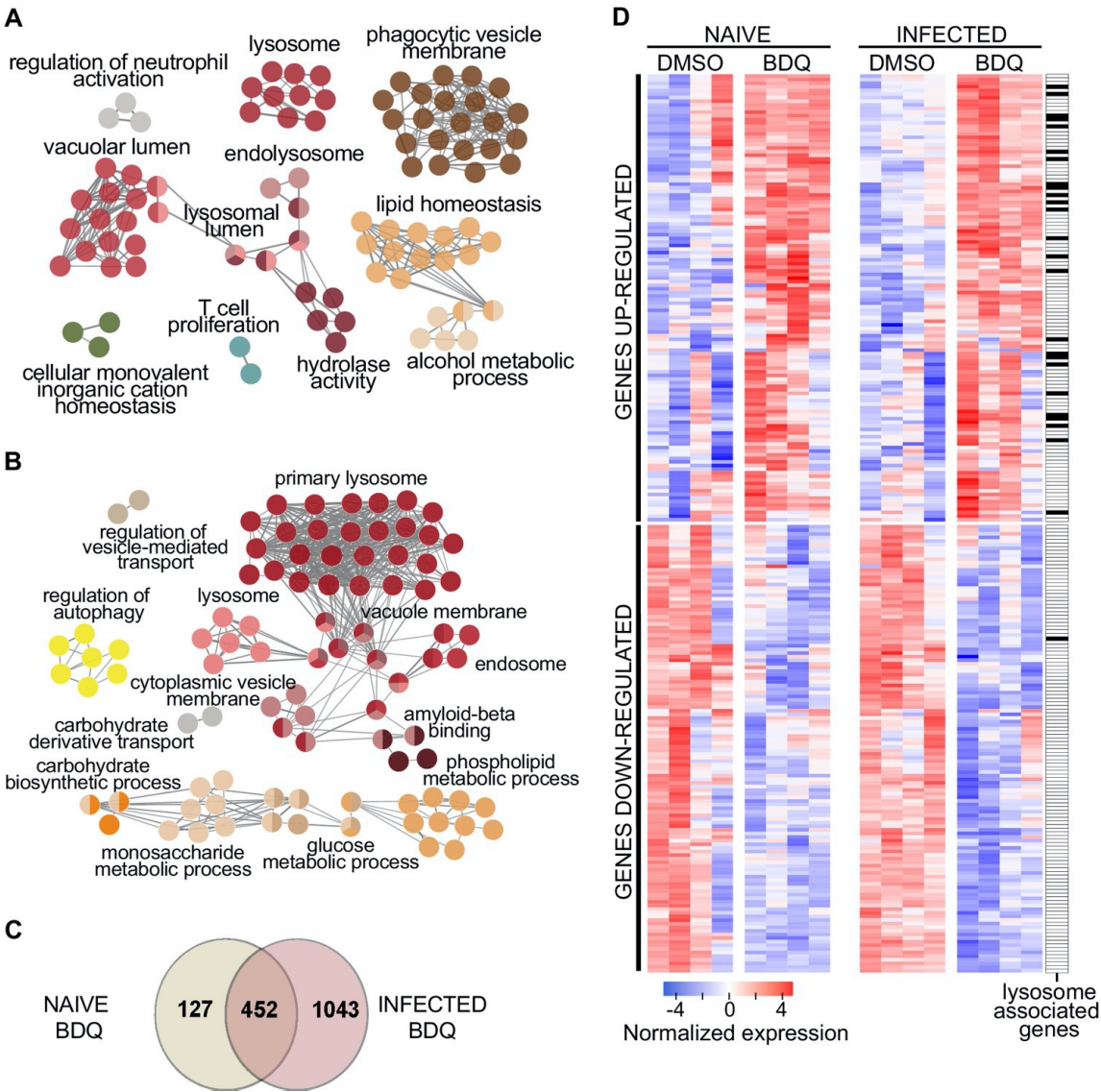
B Analysis Based on WHO Definitions



Une étude récente montre une activation des fonctions bactéricides de l'hôte.

The antibiotic bedaquiline activates host macrophage innate immune resistance to bacterial infection. Giraud-Gatineau et al . Elife. 2020 May 4;9:e55692.

La bedaquiline active les réponses bactéricides des macrophages de l'hôte



Giraud-Gatineau a et al Elife . 2020 May 4;9:e55692.

Le problème de la tuberculose multi-résistante (MDR)

- Un traitement long a été proposé par Michael Iseman, reposant sur les cas “très” MDR et recommandé par l’OMS
- Un traitement court a été utilisé avec succès par The UNION
- Un traitement oral et long a été proposé par l’OMS en 2018

Le premier traitement long recommandé par l'OMS

- Une phase **intensive de 8 mois**: Kanamycine, prothionamide, ofloxacin, pyrazinamide (si non utilisés pendant les 10 années précédentes) et cycloserine ou ethambutol.
- Une phase de continuation de **15 à 18 mois**: Ofloxacin, prothionamide, pyrazinamide et cycloserine
- Ce traitement de **20 to 24** conduit à **50% de patients guéris**.
- Beaucoup d'antibiotiques utilisés ont des effets secondaires.

Le traitement de 9 mois de la tuberculose MDR proposé par THE UNION

- Il repose sur l'étude réalisée au Bangladesh par Van Deun A *et al.* (Am J Respir Crit Care Med 2010 182: 684).
- **4 mois de phase intensive avec** Gatifloxacin, Clofazimine, Ethambutol, Pyrazinamide, Kanamycine, Isoniazide, Prothionamide.
- **5 mois de phase de continuation:** Gatifloxacin, Clofazimine, Ethambutol, Pyrazinamide.
- Ce traitement a conduit à **87.6% de malades guéris parmi les 206** malades qui n'avaient pas reçu de traitement de seconde ligne.
- Seul l'effet secondaire d'ototoxicité de la kanamycine est remarqué.

Le traitement oral recommandé par l'OMS pour le traitement de la tuberculose MDR

- Un traitement oral doit être recommandé pour la plupart des malades: Trois antibiotiques – fluoroquinolones (levofloxacin ou moxifloxacin), bedaquiline et linezolide – sont fortement recommandés pour un traitement long et complété par d'autres médicaments selon le rapport bénéfice/risque d'effets secondaires.
- La plupart des traitements utilisent quatre antibiotiques efficaces pendant les 6 premiers mois et les 3 mois suivants. La durée proposée du traitement peut aller jusqu'à 18-20 mois et dépend de la réponse au traitement des malades.

Classement de l'OMS

Group A: fluoroquinolones (levofloxacin and moxifloxacin), bedaquiline et linezolide sont considérés comme très efficaces et sont fortement recommandés pour tous les régimes thérapeutiques sauf contre indication.

Group B: clofazimine et cycloserine ou terizidone sont recommandés de façon conditionnelle comme agent de second choix.

Group C: ethambutol, delamanide, pyrazinamide, imipenem-cilastatin ou meropenem, amikacine ou streptomycine, ethionamide ou prothionamide et Acide paraaminosalicylique. Ces médicaments peuvent être utilisés quand les molécules de groupe A et B ne peuvent pas être utilisées et suivant une balance bénéfice/risque.

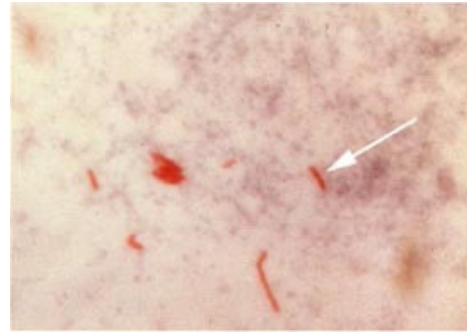
Recommandations de l'OMS pour le traitement des malades tuberculeux infectés par le VIH

- En Mars 2021, l'OMS a recommandé que le traitement antiviral (ART) soit commencé dans les deux premières semaines du début de traitement antituberculeux, quelque soit la quantité de cellules T CD4+.
- La précédente(2016) recommandation de l'OMS était que les personnes avec $CD4 < 50 \text{ cells/mm}^3$ commence le traitement ART moins de deux semaines après le début du traitement anti-tuberculeux et les autres huit semaines après.

La vaccination



Malgré la découverte de l'agent étiologique de la tuberculose par Robert Koch,



Ni les extraits ni le bacille ne confère de protection contre la maladie.

Cependant les extraits de bacilles (tuberculine) peuvent être utilisées pour détecter les personnes infectée grâce au test d'intradermoréaction.



Plus tard, au début du XX^{ème} siècle, Calmette et Guérin isolent une culture atténuée de *M. bovis* (l'agent de la tuberculose bovine). Cette culture s'avère protectrice contre la tuberculose.



1921, la vaccination BCG
commence

Etude rétrospective par Calmette: données obtenues de cliniques. Enfants nés en 1925, 1926 et 1927, vivant au contact de malades tuberculeux.

		Mortalité tuberculeuse
Enfants non vaccinés	4,854	15.9%
Enfants vaccinés avec le BCG	2,368	3.4%

Bases génétiques de l'atténuation du BCG:

Plusieurs délétions le rendent incapable de reverser vers la virulence

Une importante délétion couvre la région ESTAT 6 contenant des antigènes majeurs mais aussi des gènes de virulence qui sont utilisés pour le test de "gold quantiféron permettant de distingués les personnes infectées de celles vaccinées par le BCG. D'autres délétions sont présentes suivant les souches de BCG.

Les bases de l'atténuation du BCG sont décrites dans les articles suivant:

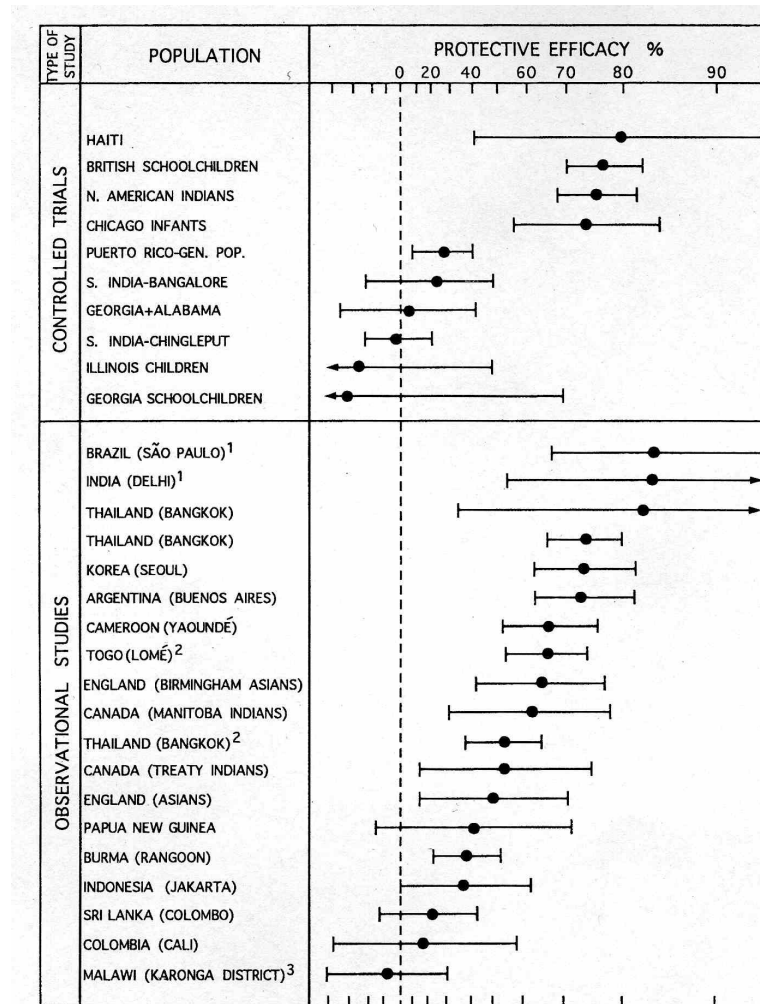
Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*

GG Mahairas, PJ Sabo, MJ Hickey, DC Singh, CK Stover.
J Bact, 178 (1996), pp. 1274-1282

Comparative genomics of BCG vaccines by whole genome DNA microarrays

Behr MA, Wilson MA, Gill WP, Salamon H, Schoolnik GK, Rane S, **Small PM**.
Science. 1999 May 28;284(5419):1520-3.

Efficacité du BCG d'après des essais cliniques contrôlés et des études observationnelles.



1 = méningites tuberculeuses
 2 = études cas contact
 3 = études prospectives de cohortes

Colditz GA, *JAMA*
 1994. 271: 698

Après l'arrêt de la vaccination BCG

Couverture vaccinale	Période de naissance des enfants	Incidence cumulative de tuberculose avant 5 ans						Risque relatif étranger/Suédois	
		Nb.	Parents suédois		No.	Parents étrangers			
			Nb./ 100,000	95% interval de confiance		No./ 100,000	95% interval de confiance		
A. >95%	01/1969 - 03/1975	5	0.8	(0.3,1.9)	2	2.7	(0.3,9.6)	3.4	(0.3,20)
B. <5%	04-1975 - 12/1980	19	3.9	(2.3,6.1)	26	40	(27,57)	10	(5.5,20)
C. 7-17%	01/1981 - 12/1985	12	2.9	(1.5,5.1)	6	11	(4.2,25)	3.9	(1.2,11)
Risque relatif	B/A		4.9	(1.7,16)		15	(3.7,130)		
	C/A		3.6	(1.2,13)		4.2	(0.8,43)		

Romanus V *et al.* Bull Int Union Tuberc Lung Dis.1988.63:34-8

L'OMS recommande actuellement d'administrer une dose unique de vaccin BCG à tous nourrissons vivant dans des zones où la tuberculose est fortement endémique ainsi qu'aux nourrissons et enfants particulièrement exposés à la tuberculose dans les pays à faible endémicité. Le BCG est contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées, et l'OMS ne recommande pas la vaccination par le BCG pour les enfants présentant une infection symptomatique par le VIH.

Les résultats (Hesseling et al. Vaccine 2007) ont indiqué qu'il existe un risque élevé de dissémination du BCG se développant chez les nourrissons infectés par le VIH. Le vaccin BCG ne doit donc pas être utilisé chez les enfants dont on sait qu'ils sont infectés par le VIH.

Le comité reconnaît la difficulté d'identifier les nourrissons infectés par le VIH à la naissance dans les milieux où les services de diagnostic et de traitement pour les mères et les nourrissons sont limités.

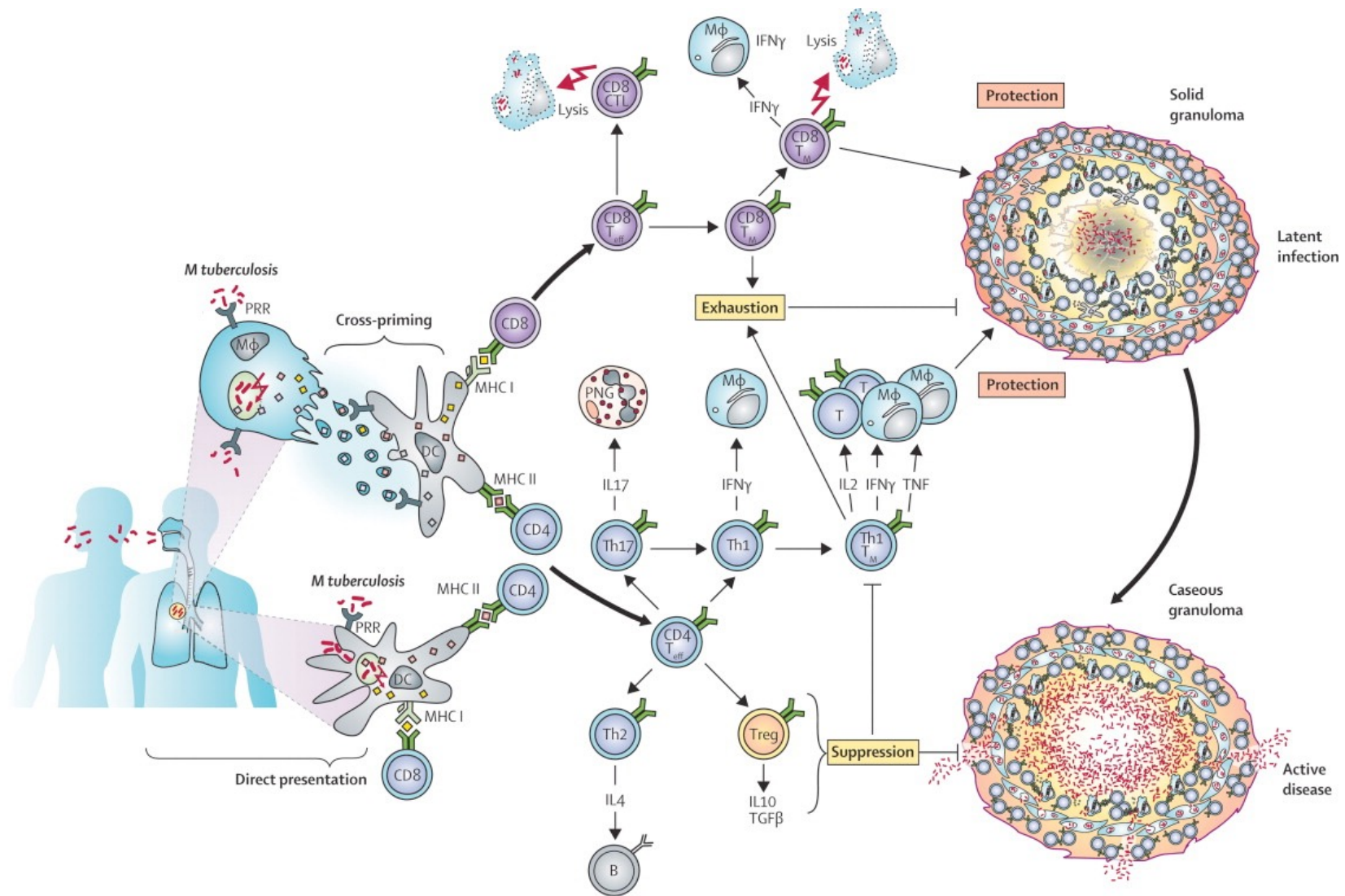


Moving towards a TB free world in 2050



Foundation to facilitate European efforts towards the global development of new TB vaccines

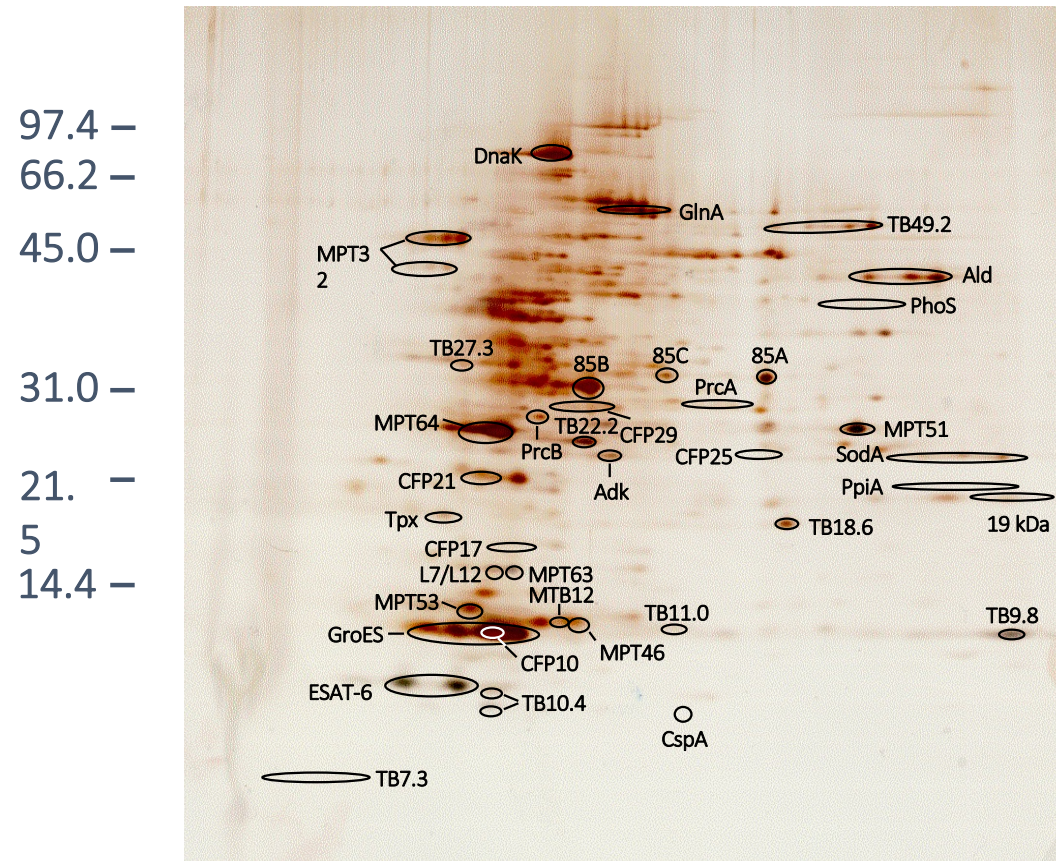
www.tbvi.eu



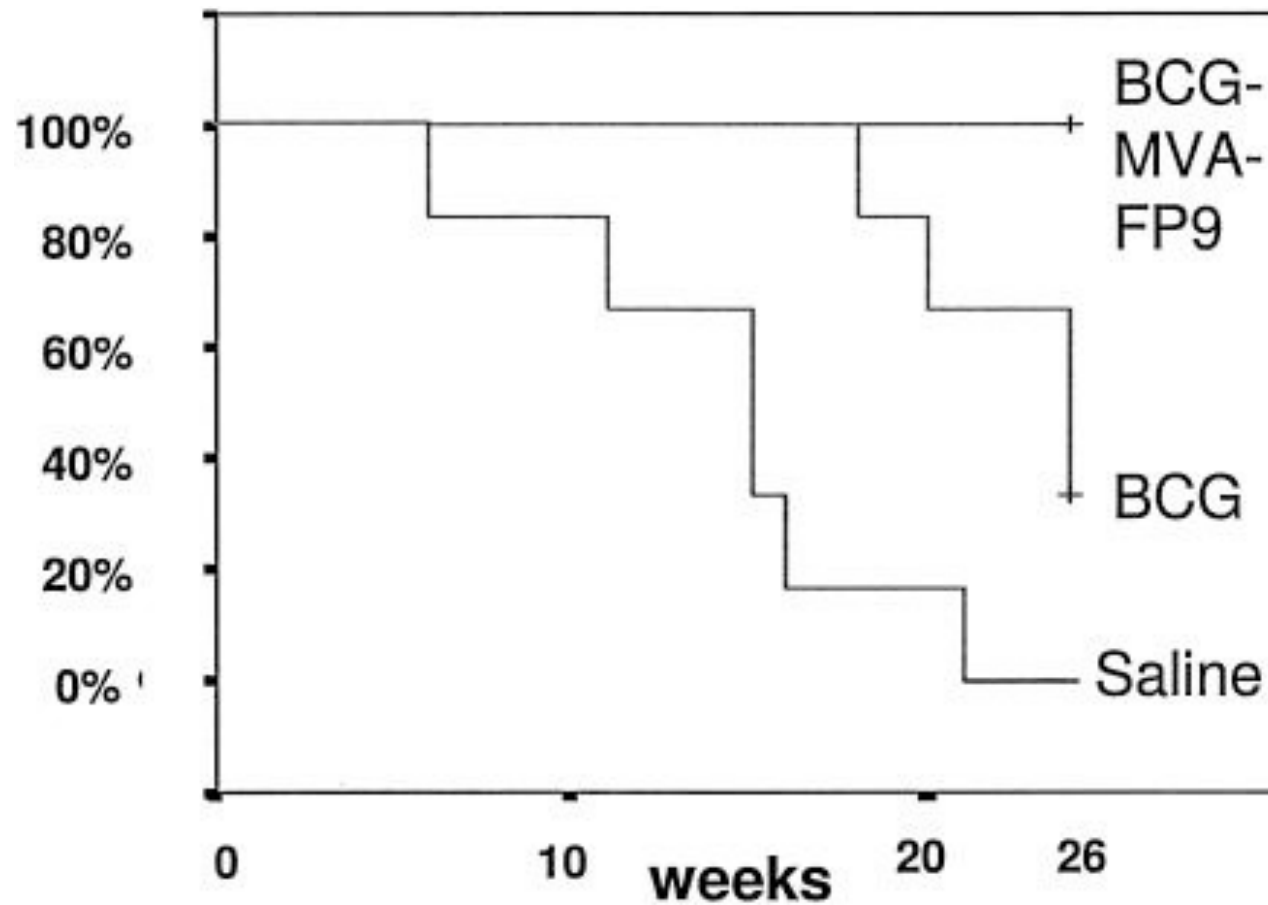
Kaufmann et al. LANCET (2010) 375:2110-2119

Candidats vaccins sous unités

ST-CF



Weldingh K et al Infect Immun. 1998 66:3492-500.



[Boosting with poxviruses enhances *Mycobacterium bovis* BCG efficacy against tuberculosis in guinea pigs.](#)

Williams A, Goonetilleke NP, **McShane H**, Clark SO, Hatch G, Gilbert SC, Hill AV. Infect Immun. 2005 Jun;73(6):3814-6.

THE LANCET

Available online 4 February 2013

[In Press, Corrected Proof — Note to users](#)

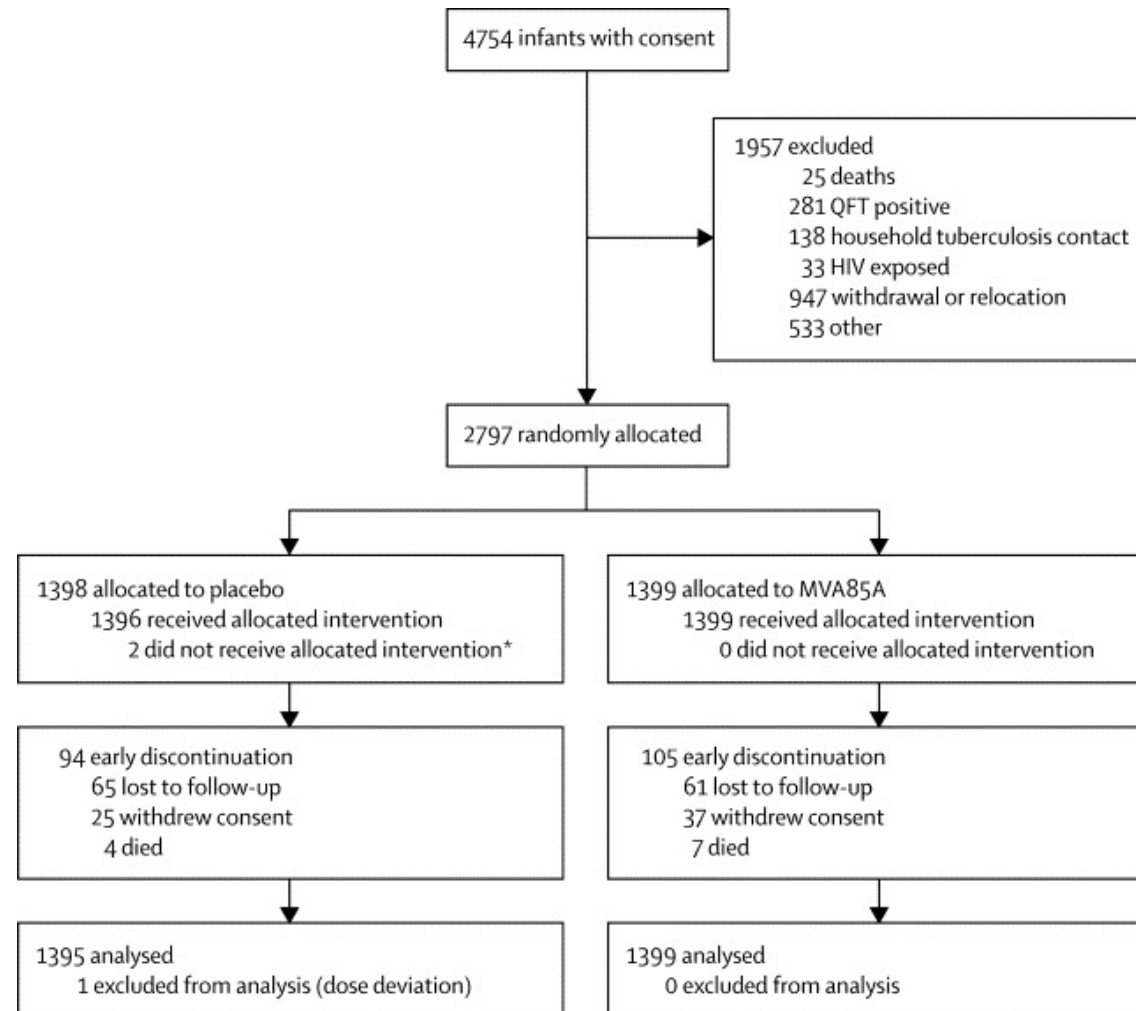


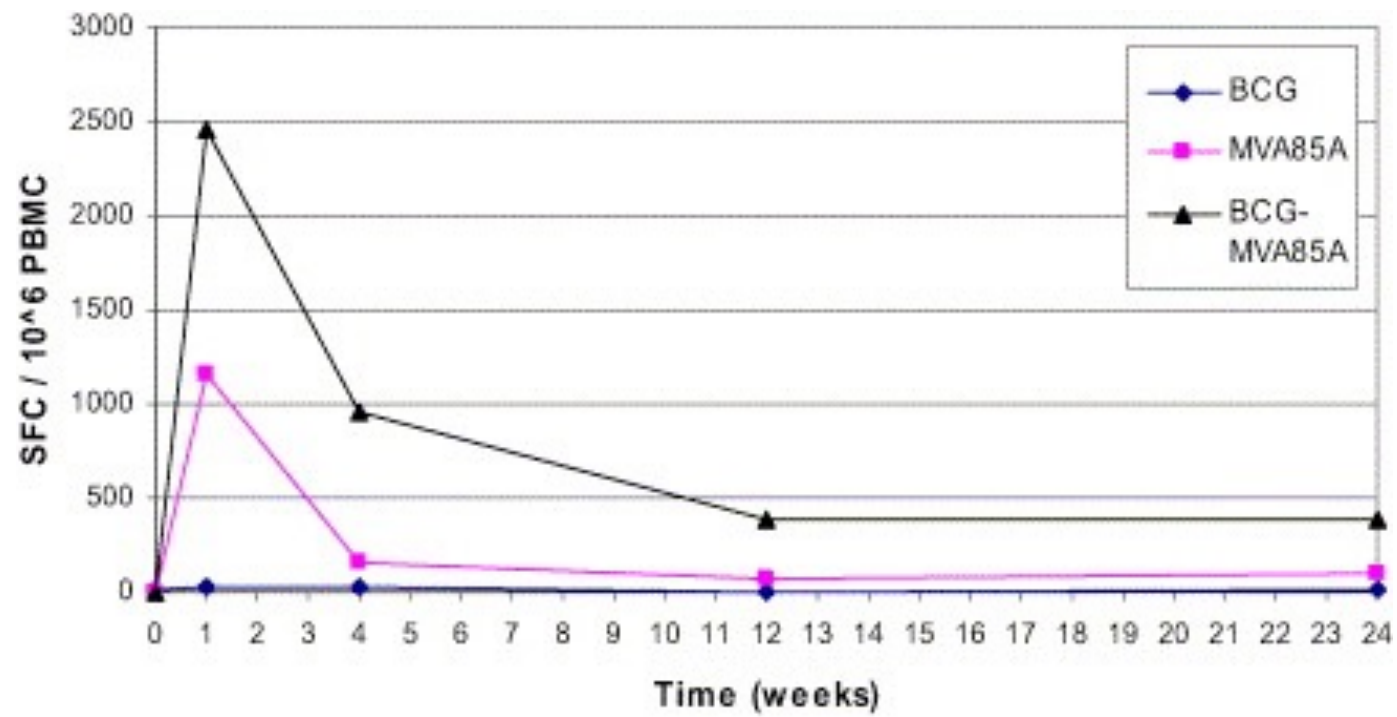
Articles

Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial

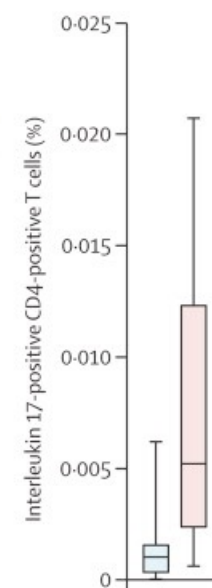
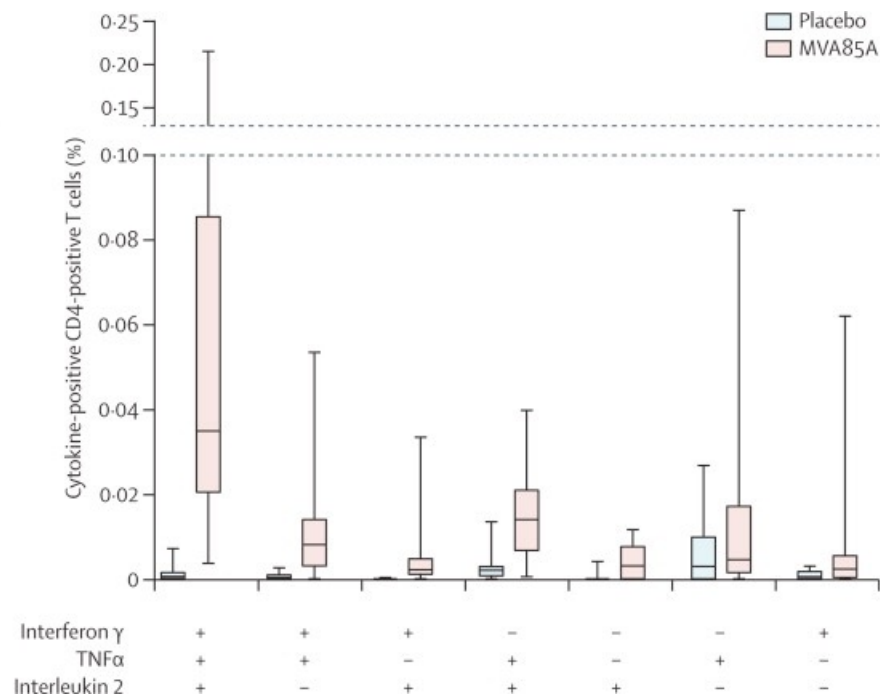
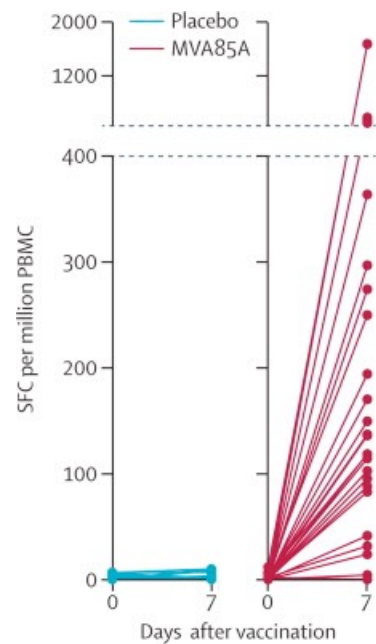
[Open Access Article](#)

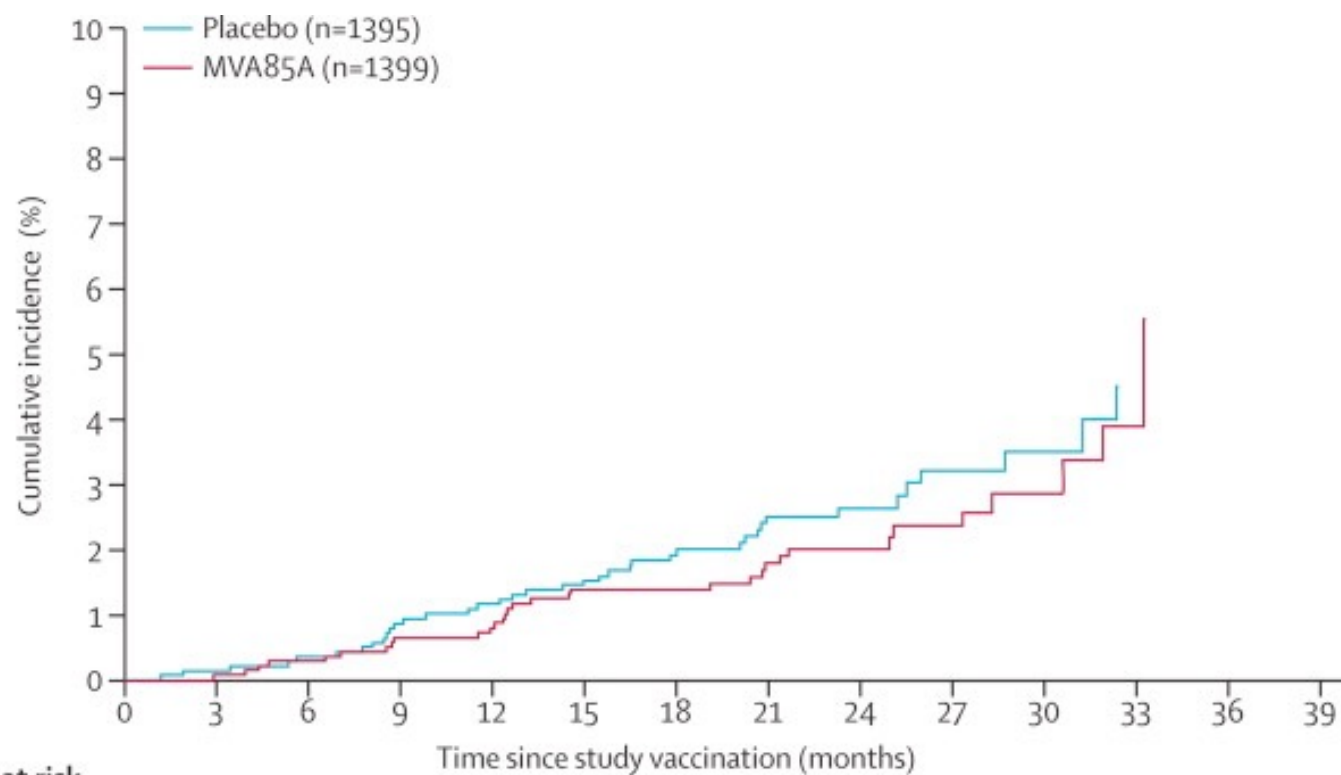
Dr Michele D Tameris, MBChB^{a,*},  , Mark Hatherill, FCP^{a,*}, Bernard S Landry, MPH^b, Thomas J Scriba, PhD^a, Margaret Ann Snowden, MPH^b, Stephen Lockhart, DM^{c,d}, Jacqueline E Shea, PhD^c, J Bruce McClain, MD^b, Prof Gregory D Hussey, FFCH^{a,f}, Prof Willem A Hanekom, FCP^a, Hassan Mahomed, MMed^{a,g,†}, Prof Helen McShane, FRCP^{g,†},  , the MVA85A 020 Trial Study Team





McShane H, *et al.* Nat Med. (2004) 10:1240-4.





Number at risk

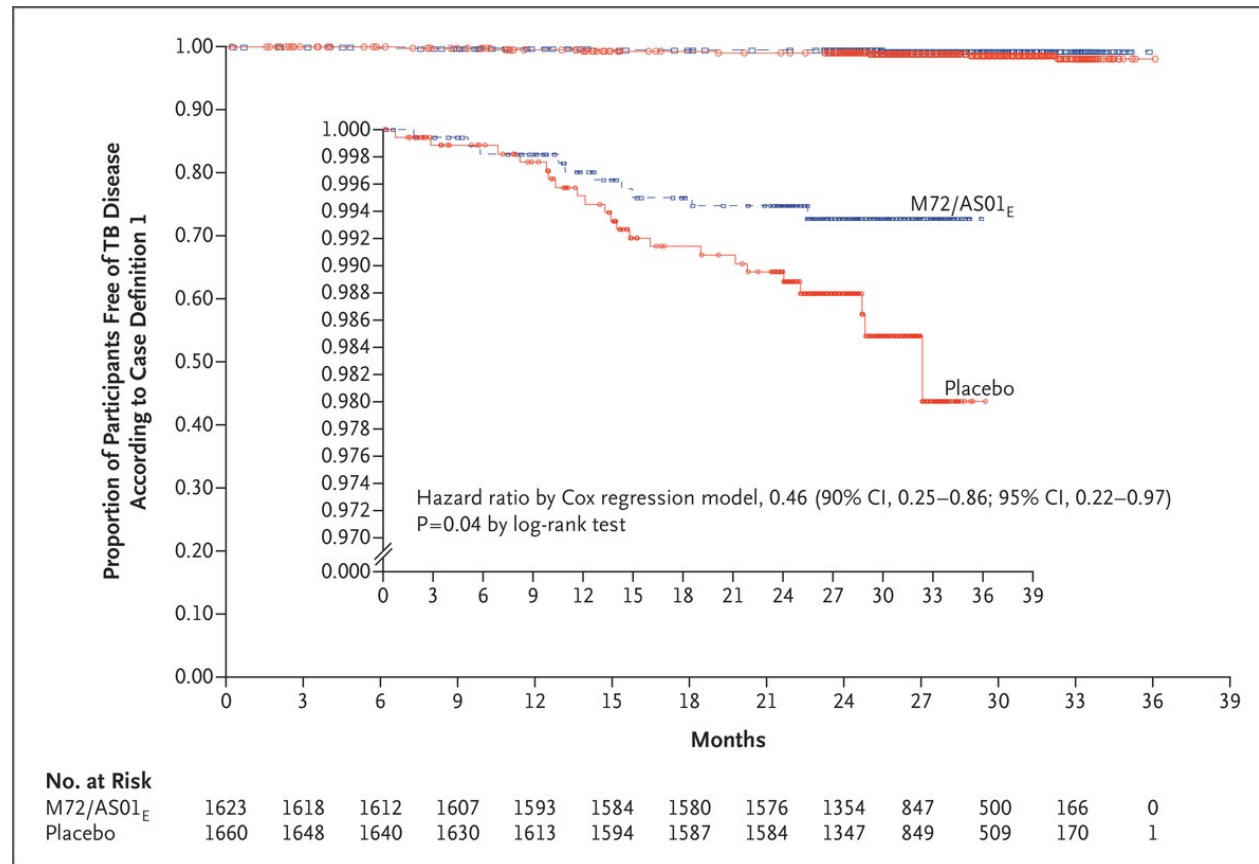
Placebo	1395	1380	1375	1364	1349	1334	1180	956	741	500	340	103	25	0
MVA85A	1399	1385	1378	1361	1343	1328	1182	944	731	500	331	98	16	0

Prevention of M. tuberculosis Infection with
H4:IC31 Vaccine or BCG Revaccination.

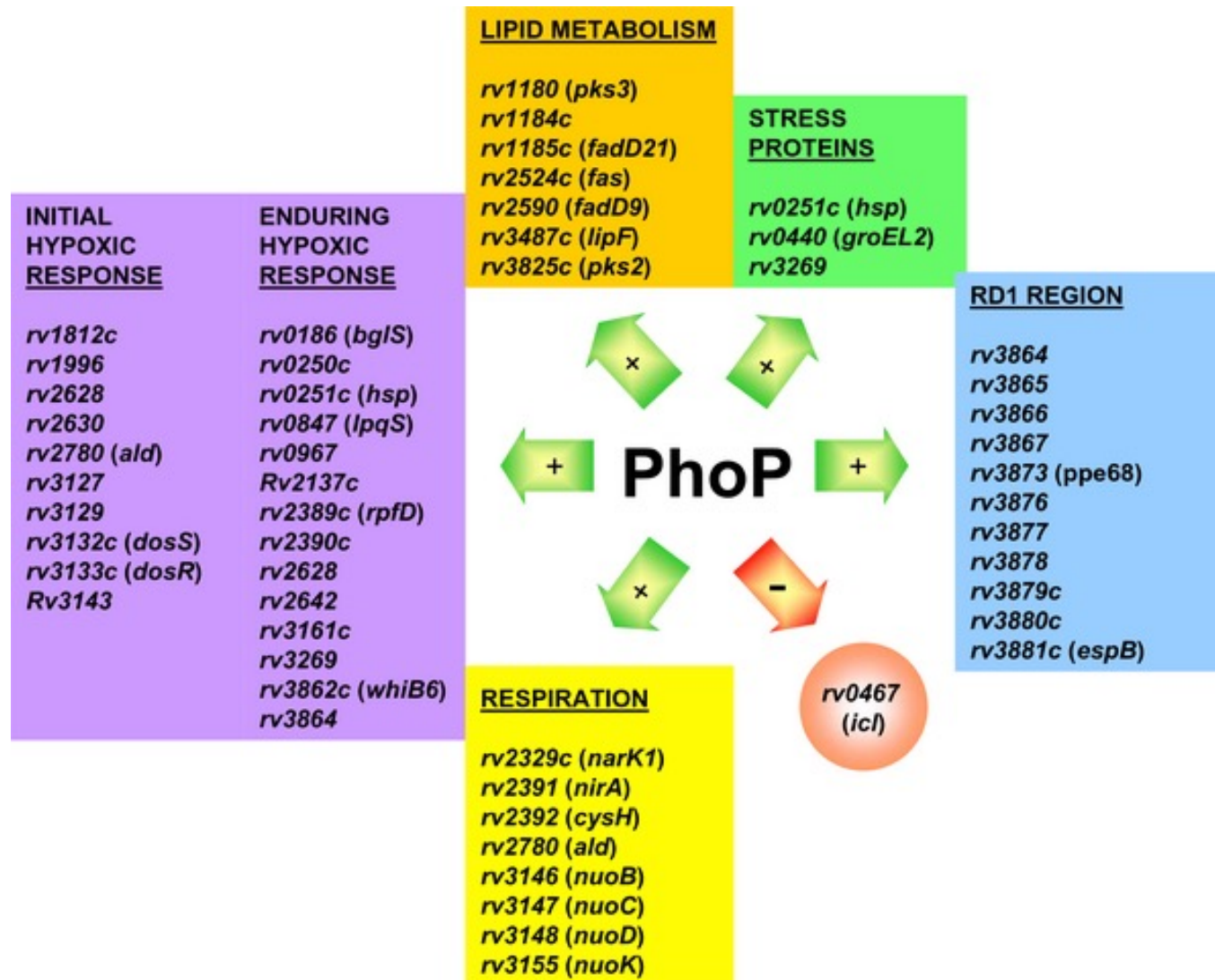
Nemes et al N Engl J Med. 2018 Jul 12;379(2):138-149.

930 adolescents (12-17 ans) vaccinés enfant avec le BCG reçoivent H34:C31,
ou le BCG ou un placebo

H4 :C32	QFT +	14,3%
308	QFT+ sout.	8,1%
BCG	QFT+	13,1%
312	QFT+ sout.	6,7%
Placebo	QTF+	15,9%
310	QFT+ sout.	11,6%

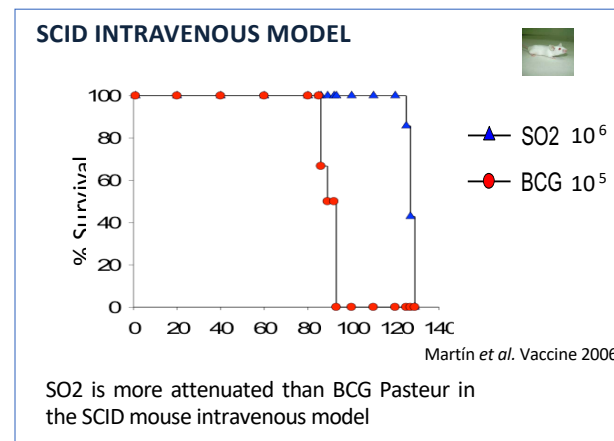
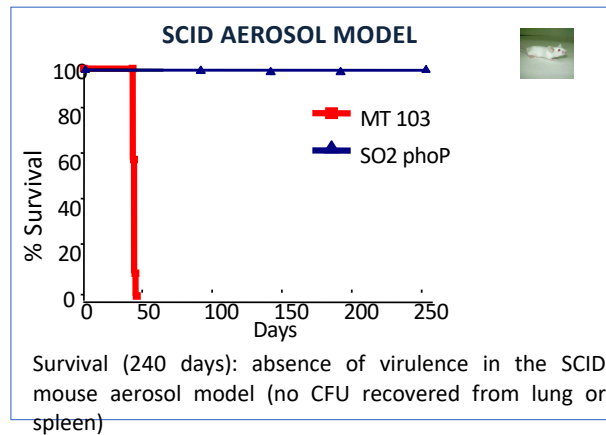


Vaccins vivant obtenus par
atténuation rationnelle de *M.*
tuberculosis



Gonzalo-Asensio J, et al. PLoS ONE. 2008;3:e3496.

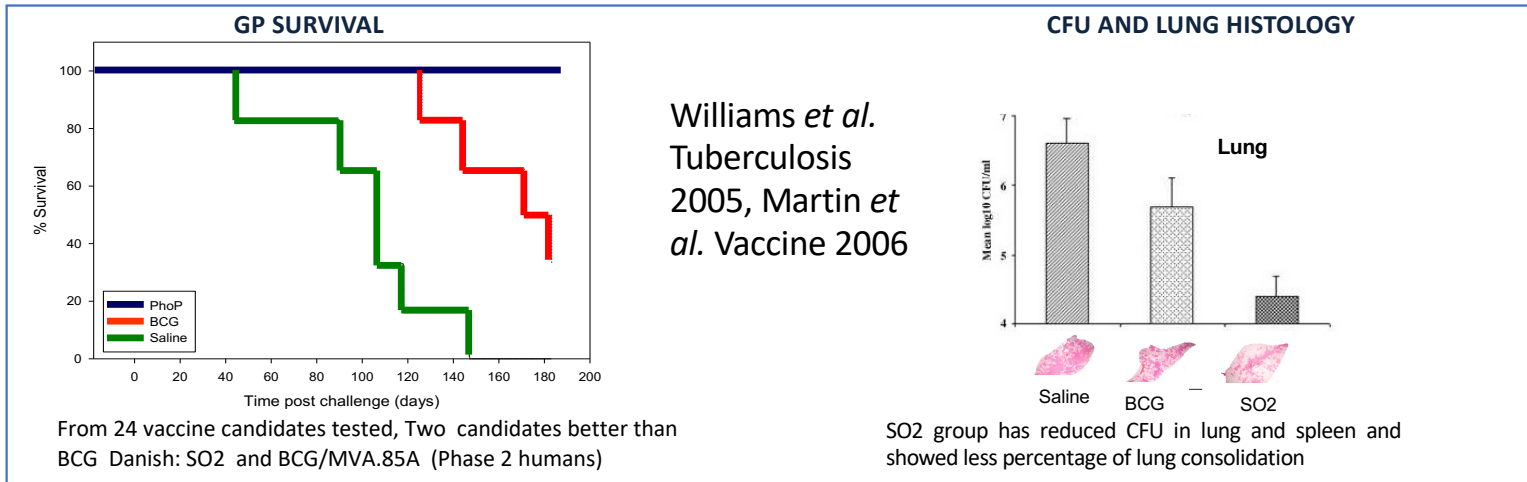
Atténuation et toxicité de MTBVAC (SO2) chez les souris SCID



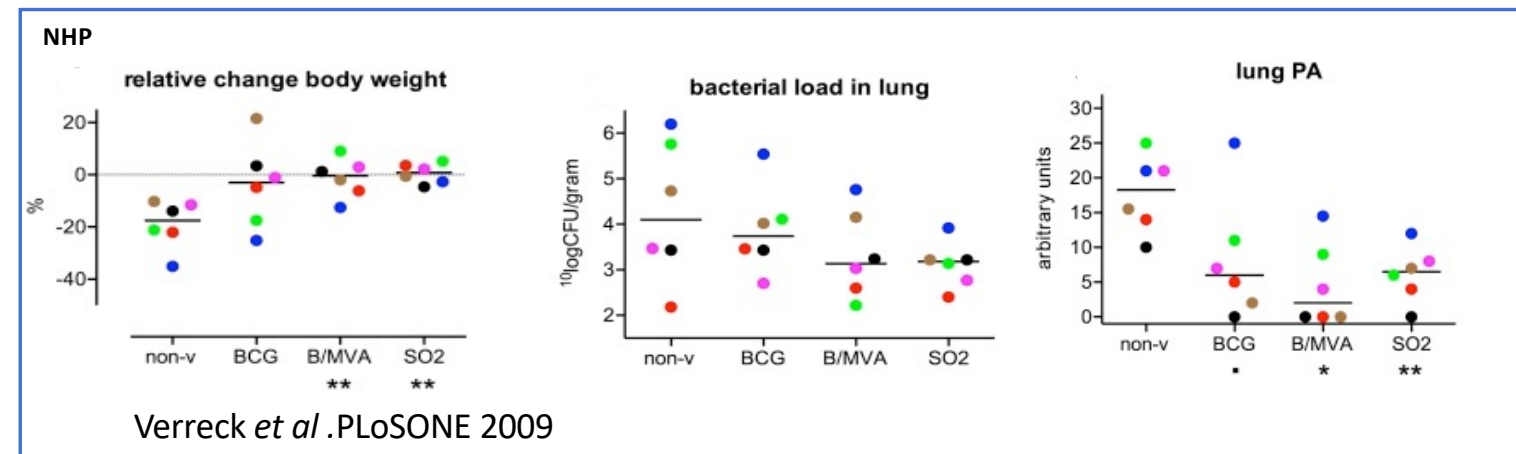
Martín *et al.* Vaccine 2006

Efficacité protectrice de MTBVAC (SO2)

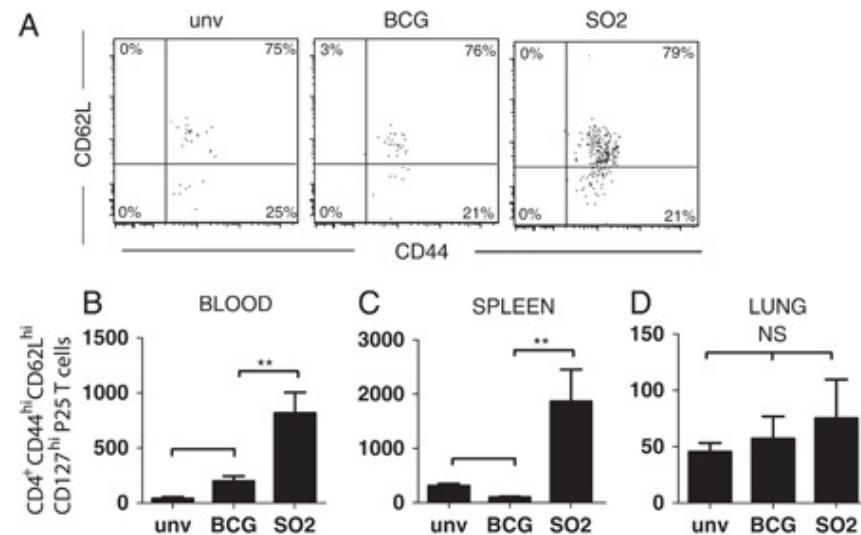
GUINEA PIGS: HIGH DOSE AEROSOL CHALLENGE SURVIVAL



NON HUMAN PRIMATES: BODY WEIGHT, REDUCTION IN CFU & PULMONARY PATHOLOGY



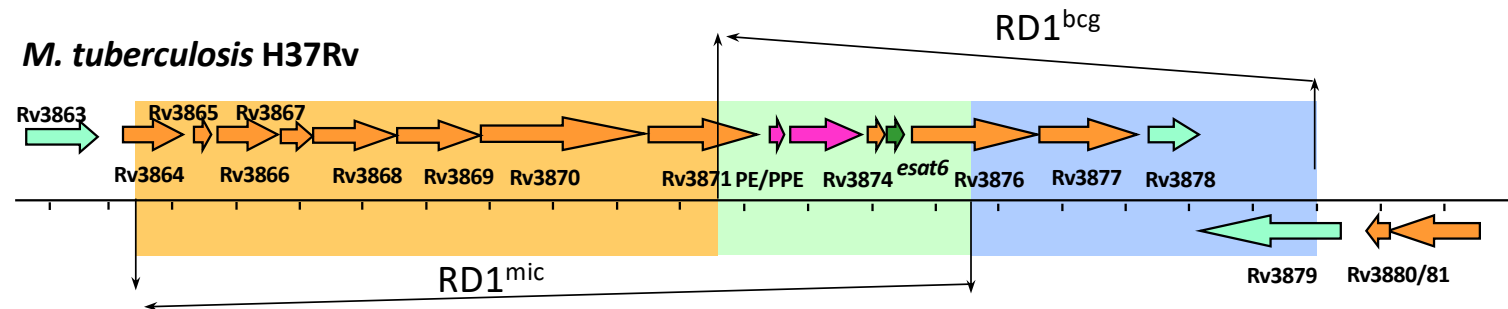
Persistence des cellules T mémoire après vaccination par MTBVAC (SO2)



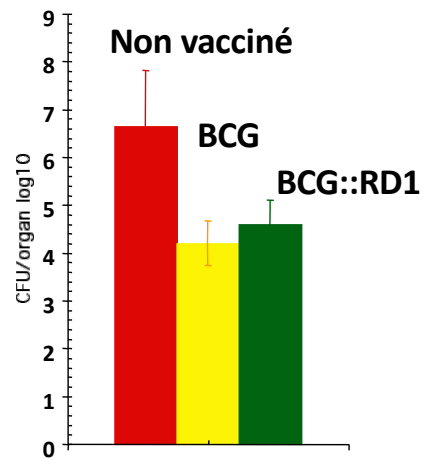
Protective immunity afforded by attenuated, PhoP-deficient *Mycobacterium tuberculosis* is associated with sustained generation of CD4⁺ T-cell memory

Vaccins vivant dérivés du BCG

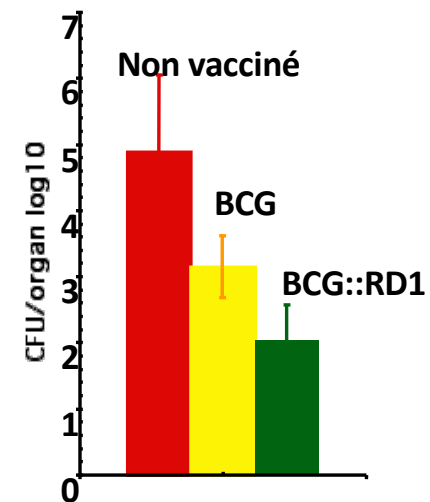
Régions RD1 chez les souches de *M. tuberculosis*, *M. microti* et le BCG



UFC dans le poumon

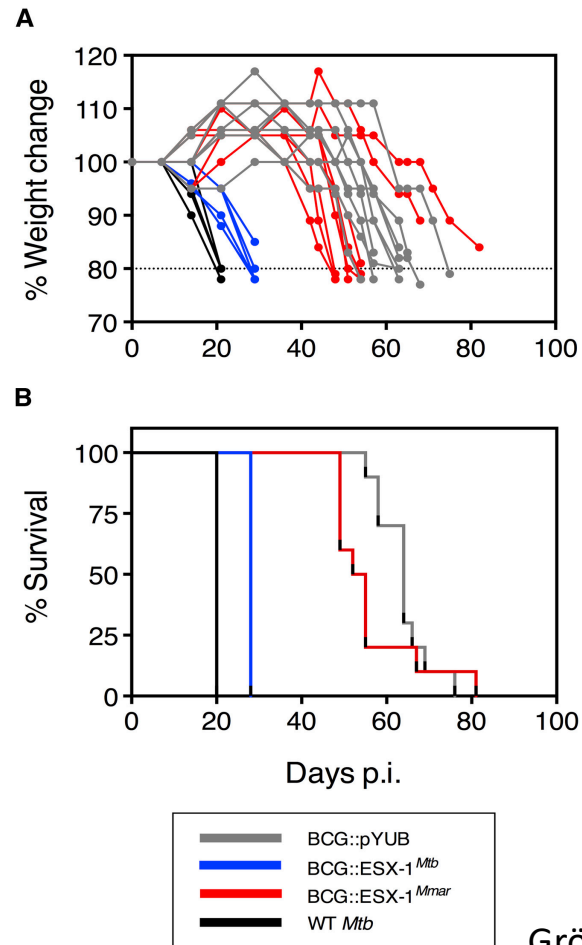


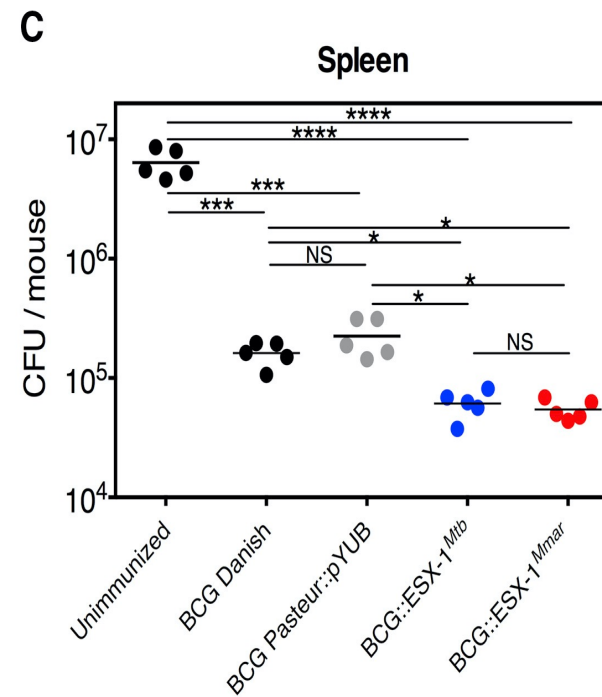
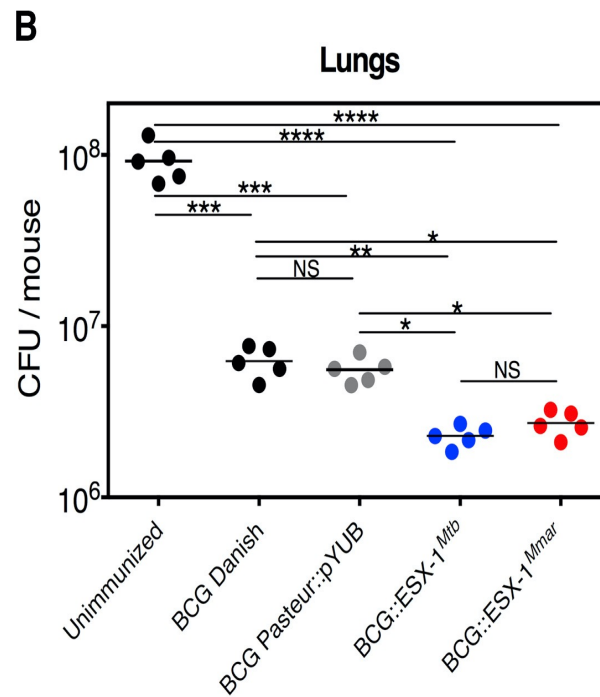
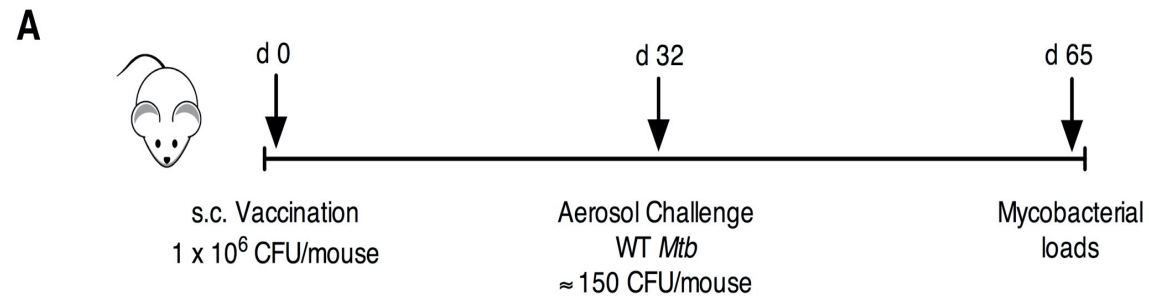
UFC dans la rate



Pym AS, Nat Med. 2003 May;9(5):533-9.

Atténuation de la virulence du BCG::ESX-1^{Mmar} évaluée chez des souris immunodéprimées

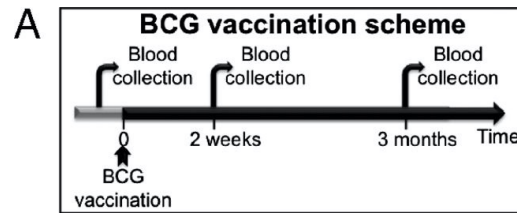




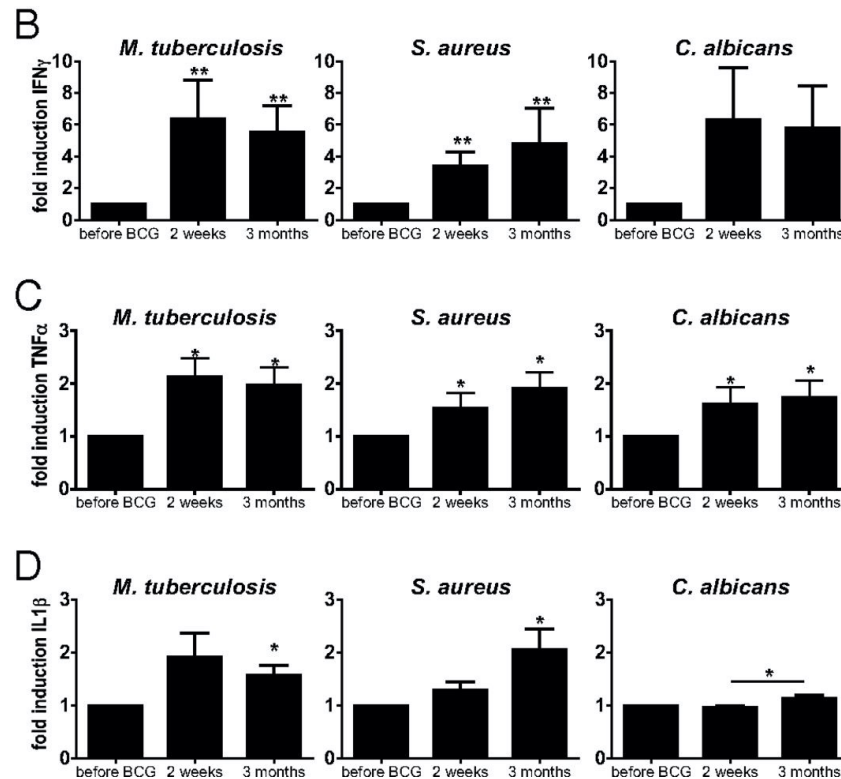
L'immunité entraînée dans le cas de la tuberculose:
Plusieurs études ont montré que le BCG confère
une certaine protection contre:

Les infections respiratoires du nouveau né

Le cancer de la vessie



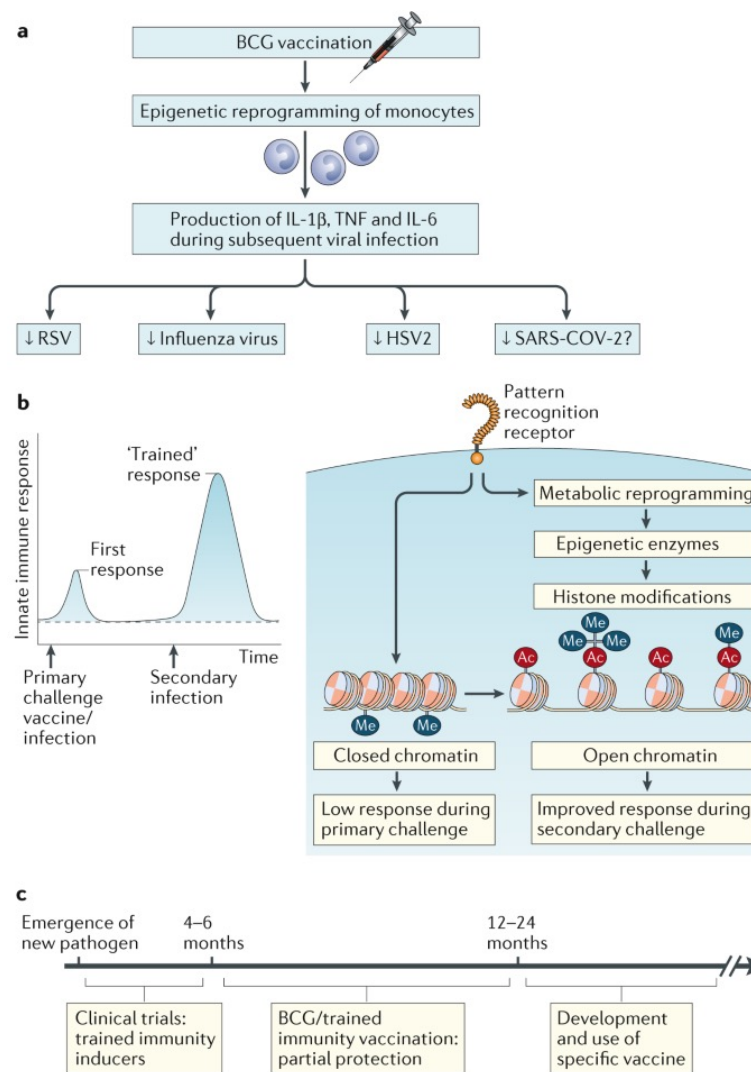
La vaccination BCG induit la production non spécifique de cytokines proinflammatoires



Johanneke Kleinnijenhuis et al. PNAS 2012;109:43:17537-17542

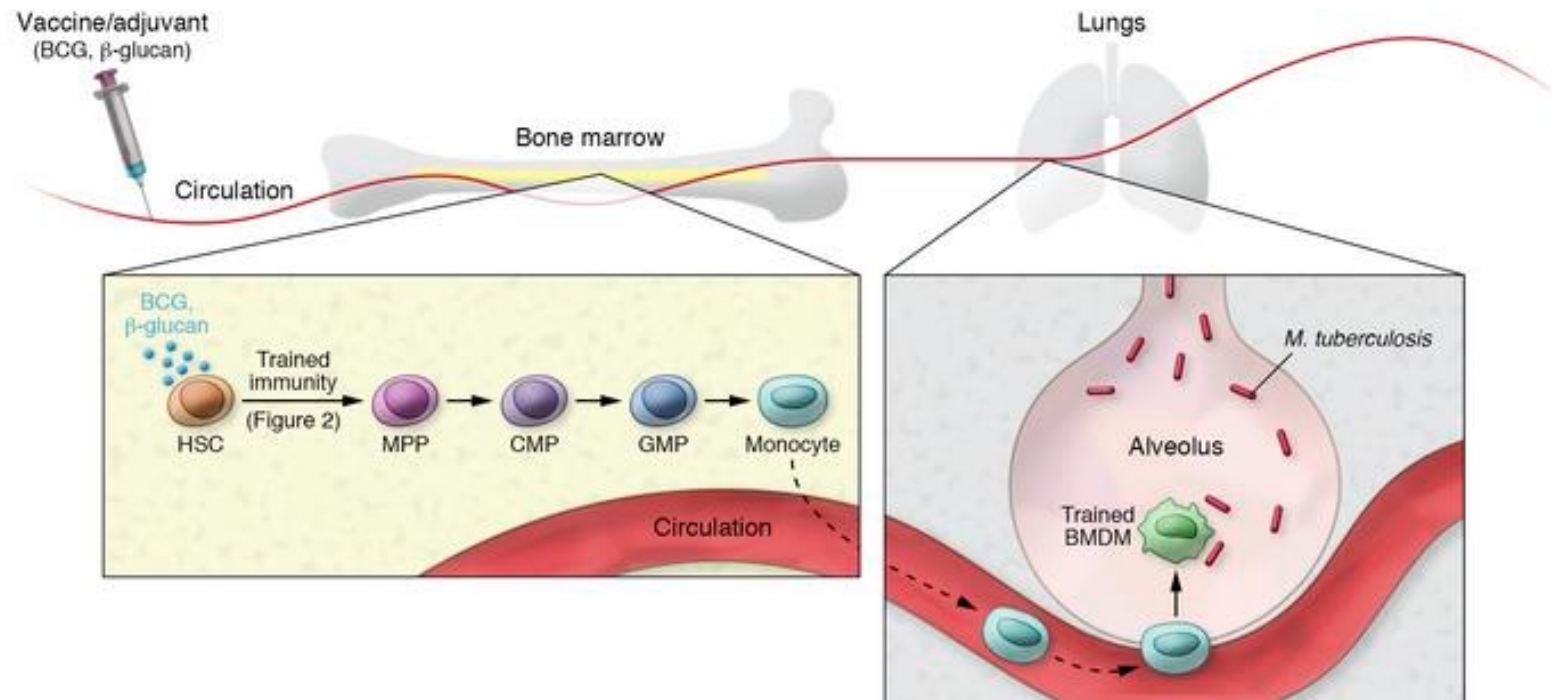
©2012 by National Academy of Sciences

PNAS



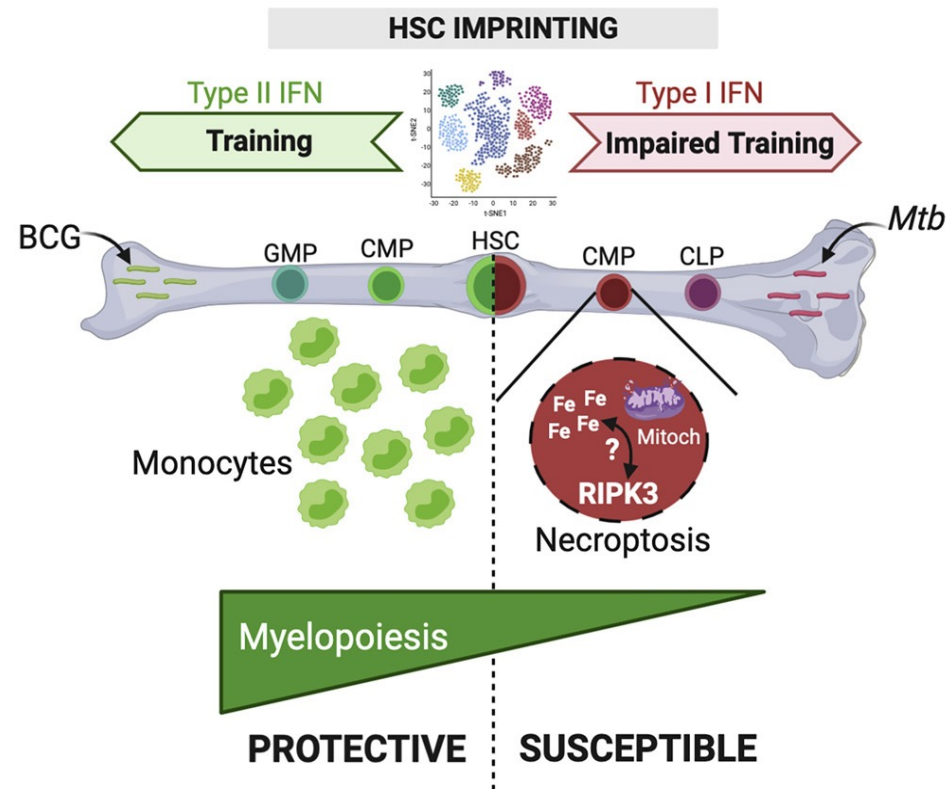
O'Neill and Netea
 Nat Rev Immunol
 2020, 20:335

Induire l'immunité entraînée pour améliorer les vaccins contre la tuberculose?



J Clin Invest DOI: 10.1172/JCI128877

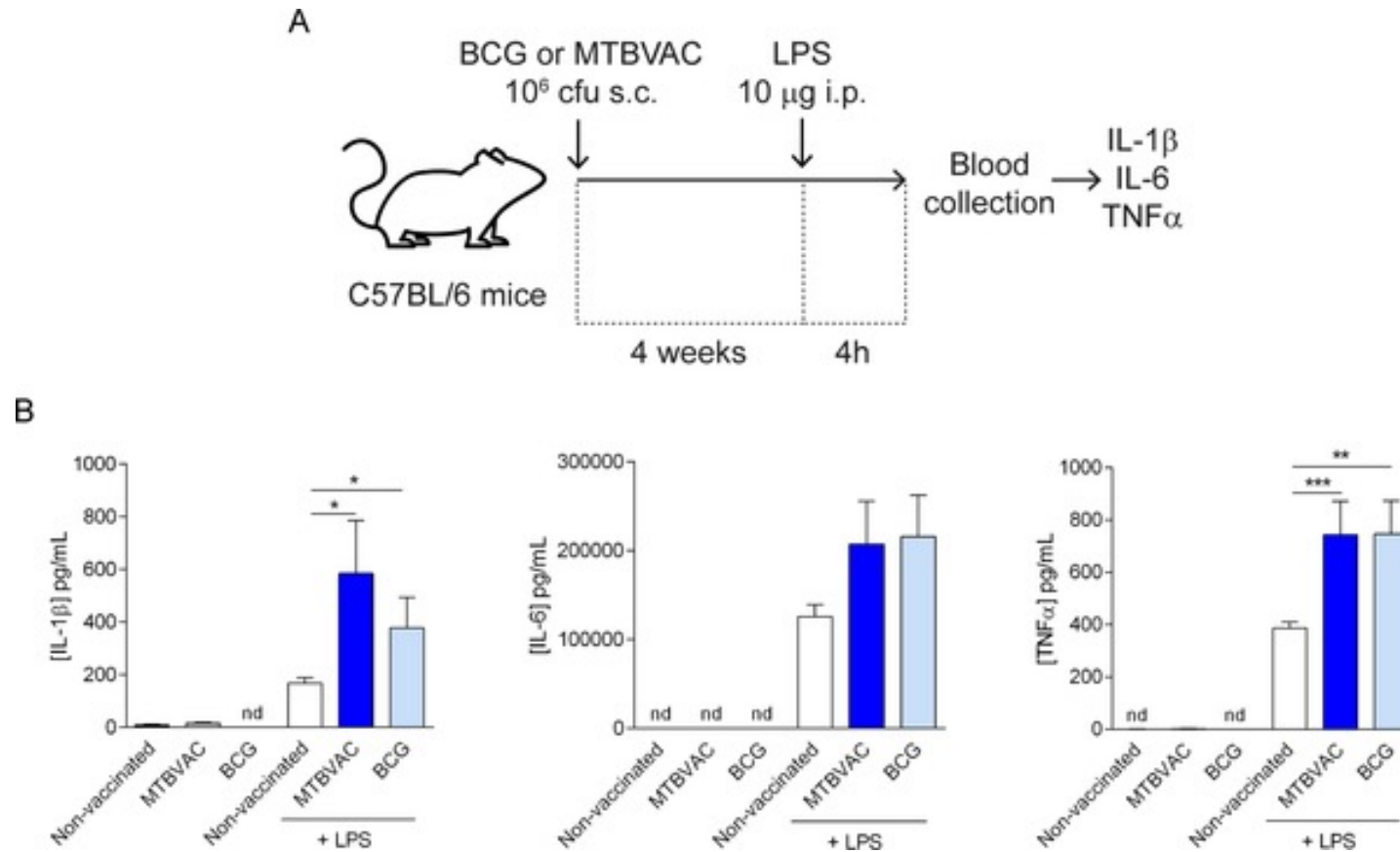
Khader et al 2019
J Clin Invest
2018, 120:3482



Khan N, Downey J, Sanz J, Kaufmann E, Blankenhaus B, Pacis A, Pernet E, Ahmed E, Cardoso S, Nijnik A, Mazer B, Sasseti C, Behr MA, Soares MP, Barreiro LB, Divangahi M. Cell. 2020 Oct 29;183(3):752-770.e22.

[Terms and Conditions](#)

La vaccination avec MTBVAC induit la production de cytokines après une stimulation hétérologue



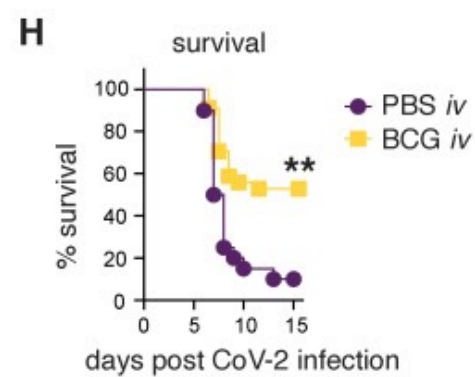
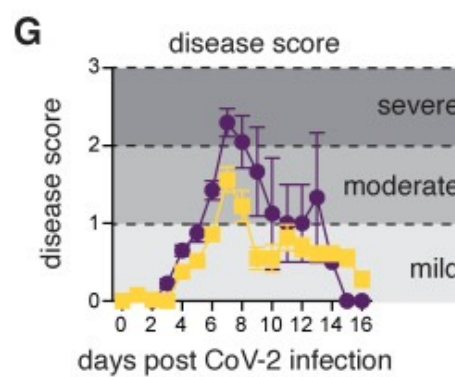
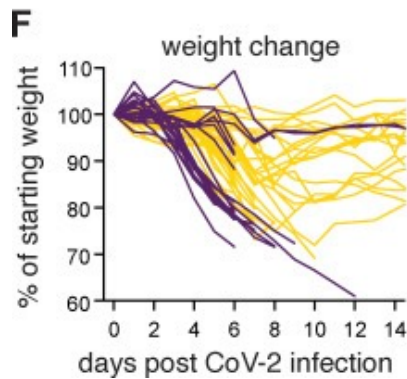
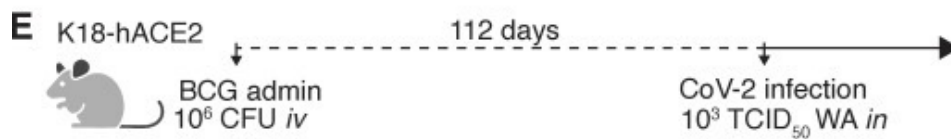
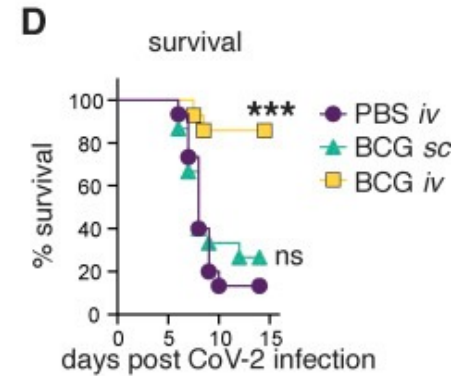
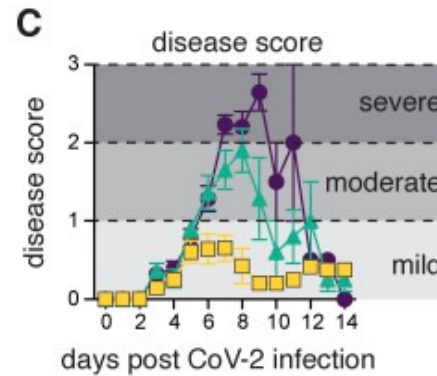
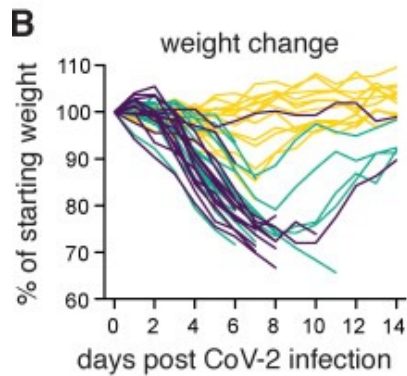
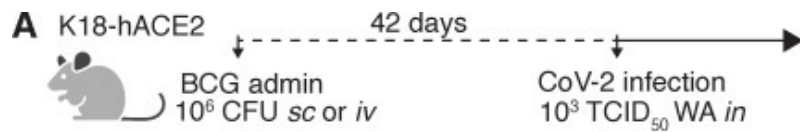
Tarancón R, Domínguez-Andrés J, Uranga S, Ferreira AV, Groh LA, et al. (2020) New live attenuated tuberculosis vaccine MTBVAC induces trained immunity and confers protection against experimental lethal pneumonia. PLOS Pathogens 16(4): e1008404.

<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008404>

<https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008404>

Intravenous administration of BCG protects mice against lethal SARS-CoV-2 challenge.

- Hilligan KL, Namasivayam S, Clancy CS, O'Mard D, Oland SD, Robertson SJ, Baker PJ, Castro E, Garza NL, Lafont BAP, Johnson R, Ronchese F, Mayer-Barber KD, Best SM, **Sher A.** J Exp Med. 2022 Feb 7;219(2):e20211862.



Hilligan et al J Exp Med. 2022
Feb 7;219(2):e20211862.

Developpements futurs

- Des vaccins plus efficaces que le BCG pour la vaccination des adultes.
- Des tests diagnostiques bon marché et automatisés.
- De nouveaux antibiotiques à prise orale pour raccourcir le traitement et éviter l'émergence de résistances.

Remerciements

- Philippe Morand, Hôpital Cochin
- Catherine Pierre-Audigier, Institut Pasteur
- Olivier Neyrolles, IPBS, CNRS, Toulouse