

Coin de l'entraîneur? Avec votre
entraîneur–chef de TB
– Dick Cherry

(aka Dick Menzies
Montreal Chest Institute
McGill University)

Connaître les enjeux liés à l'isolement respiratoire à domicile lorsque le patient n'est pas hospitalisé ou qu'il reçoit son congé alors qu'il est encore contagieux

L'évidence épidémiologique que les patients ne sont pas contagieux dès qu'ils commencent le traitement pour la TB active

(Review: Menzies R.. Infect Control Hosp Epidemiol 1997; 18:582-586)

- ▶ Andrews RH. Bull WHO. 1960 (Madras, India)
 - ▶ Crofton J. Bull IUAT. 1962 (Edinburg, Scotland)
 - ▶ Brooks S. Am Rev Resp Dis. 1973 (Ohio)
 - ▶ Riley R. Am Rev Resp Dis. 1974 (Baltimore)
 - ▶ Gunnels J. Am Rev Resp Dis. 1974 (Arkansas)

 - ▶ **4 études observationnel et un essai clinique**
 - ▶ **Aucun transmission une fois que le traitement initie,**
 - ▶ **MAIS – groupes choisis, et un petit nombre non infecté**
 - ▶ **La plupart de transmission a déjà eu lieu au moment du diagnostic**
 - ▶ **Les patients les plus contagieuses avaient infecté 100% de leurs contacts**
 - ▶ **PAS la même situation que dans les hôpitaux aux États-Unis ou au Canada**
-

- ▶ Evidence expérimentale que les patients ne sont pas contagieux dès qu'ils commencent le traitement pour la TB active. (*Riley, Am Rev Resp Dis*)
Les cochons d'Inde exposés à l'air des chambres de différents types de patients atteints de TB active à frottis positif

Susceptible TB

- | | | |
|-----------------------|----------|-------------|
| • 61 <i>Untreated</i> | (29 GPs) | 100% |
| • 29 Treated | (1 GP) | 2% |

Drug-resistant TB

- | | | |
|----------------------|----------|------------|
| • 6 <i>Untreated</i> | (14 GPs) | 28% |
| • 11 Treated | (6 GPs) | 5% |

TB Infection chez les cochons d'Inde – liés à la durée d'exposition au patients avec MDR et XDR (*Dharmadhikari & Nardell IJTLD, 2014, in press*)

Trial	No DST (N)	MDR (N)	XDR (N)	Duration (months)	Pos TST (%)
Pilot	15	8	3	4	74%
1	14	5	5	3	10%
2	4	9	2	2	54%
3	6	21	0	3	1%
4	7	8	2	3	77%

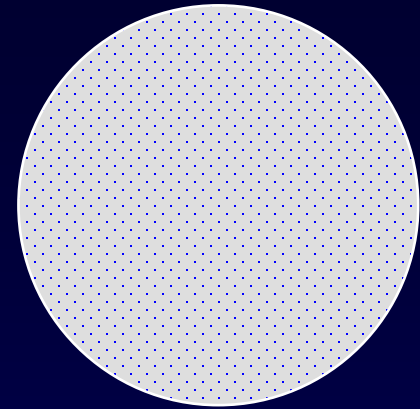
Proportion des patients avec frottis positif après des semaines d'un traitement efficace de la tuberculose (tous les patients avec frottis Pos. au début) *(Long et al. ICHE 2003; 24: 831-838)*

Weeks	S+C+ (%)	S-C+ (%)	S+C- (%)
1 & 2	279 (81.3)	50 (14.6)	2 (0.6)
3 & 4	62 (65.3)	21 (22.1)	1 (1.0)
5 & 6	33 (47.8)	27 (39.1)	3 (4.4)
7 & 8	15 (34.1)	16 (36.4)	0 (0.0)

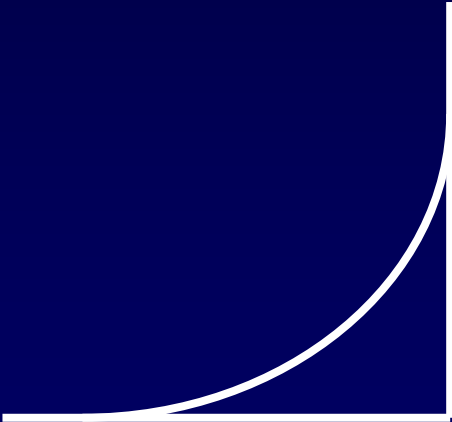
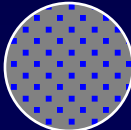
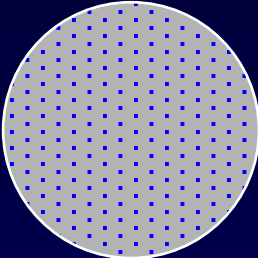
- ▶ Evidence que les patients restent contagieux pendant un certain temps après le début du traitement pour la tuberculose active
- ▶ Si tuberculose pulmonaire, et frottis(+) au début:
 - 50% culture positive à 1 mois
 - 20% culture positive à 2 mois
 - 10% culture positive à 3 mois
- ▶ Si TB pulmonaire, et frottis(-) au début, mais culture(+)
 - 20% culture positive à 1 mois
- ▶ Si les bacilles de la tuberculose sont viables dans les expectorations, pouvons-nous espérer que des bacilles dans l'air ne sont pas contagieux?

Dramatic Increase in antibiotic concentration as respiratory droplets evaporate into droplet nuclei

Ref. Loudon, et al. Am Rev Resp Dis 1969; 100:172-176.



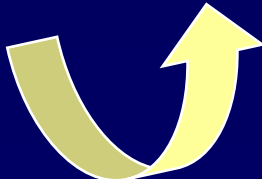
Droplet



Drug Concentration

Evaporation

Airborne



Droplet Nucleus



Avantages de l'isolement à la maison vs hôpital

- ▶ Patient plus confortable.
- ▶ Avec la famille proche
- ▶ Moins coûteux pour le système de santé
- ▶ Peut renforcer la confiance dans le système de santé
- ▶ Garantit l'isolement
- ▶ Garantit adhésion
- ▶ Permet une surveillance étroite – l'amélioration de la maladie, et des effets indésirables possibles
- ▶ Facilite la gestion des co-morbidités

MAISON

HÔPITAL

L'isolement domiciliaire – QUOI?

Qu'est-ce que signifie isolement à domicile?

(Normes canadiennes de la tuberculose, 2013)

- ▶ Patient ne peut pas travailler ou aller à l'école
- ▶ Aucun des activités sociales aux environnements intérieurs (église, loisirs)
- ▶ Pas de visites a d'autres maisons, et aucun visiteur à la maison
- ▶ Pas de visites aux environnements intérieurs (shopping). Si DOIT aller – doit porter un masque.
- ▶ Peut aller à l'extérieur autant qu'ils veulent. Pas besoin de masque

L'isolement domiciliaire – QUI?

Quels sont les critères de sélection pour les patients qu'on peut mettre en isolement domiciliaire?

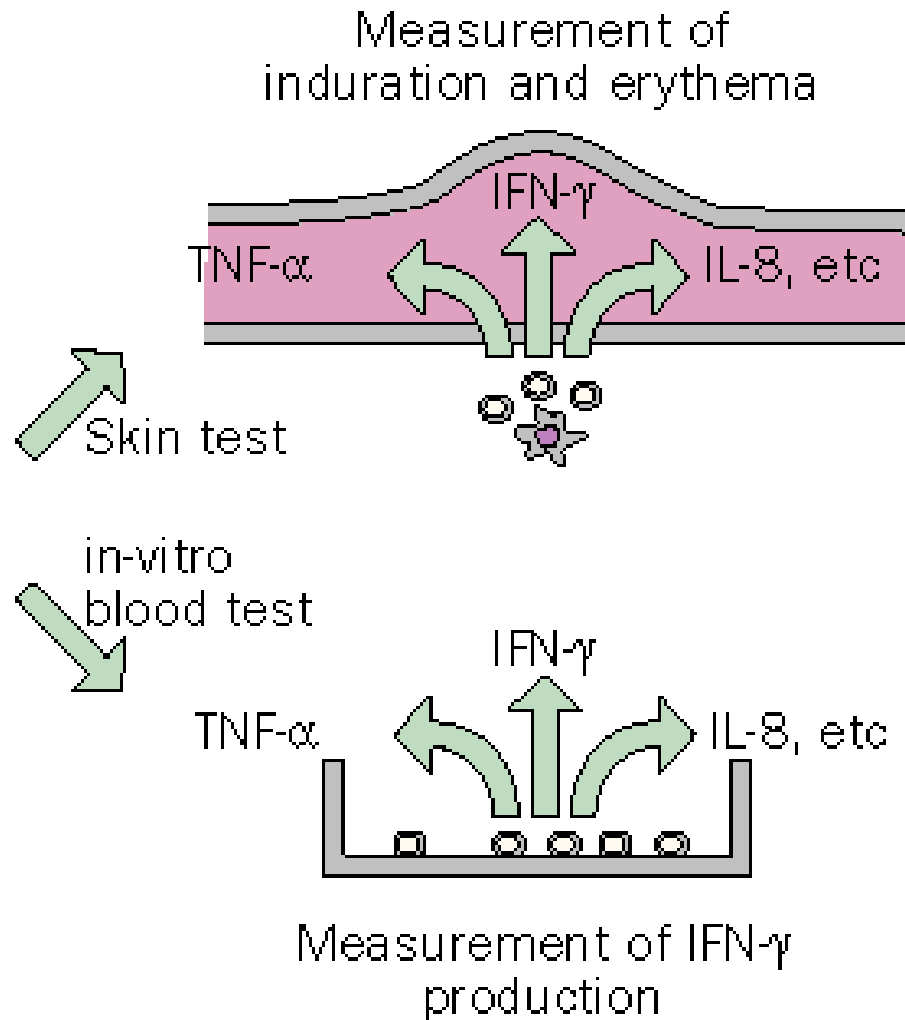
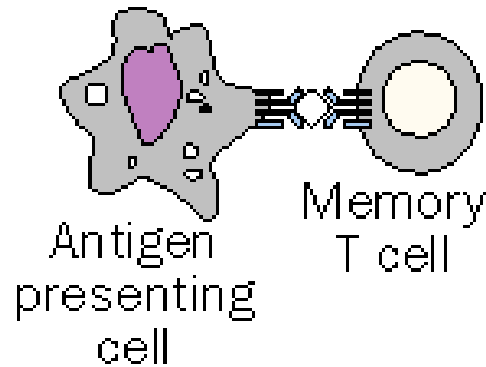
(Normes canadiennes de la tuberculose, 2013)

- **Jugé probables de respecter les directives pour l'isolement a la maison**
- **Sur un traitement efficace** (ou jugé probable d'être efficaces)
- **Pas de raisons médicales pour l'hospitalisation**
 - Cliniquement stable
 - Ne nécessitant pas de fluides d'oxygène ou IV
 - Toutes les comorbidités sont bien contrôlés
- **Aucun contact susceptibles à la maison**
 - Les petits enfants,
 - Infectés par le VIH
 - TST négatif, et / ou non sur INH

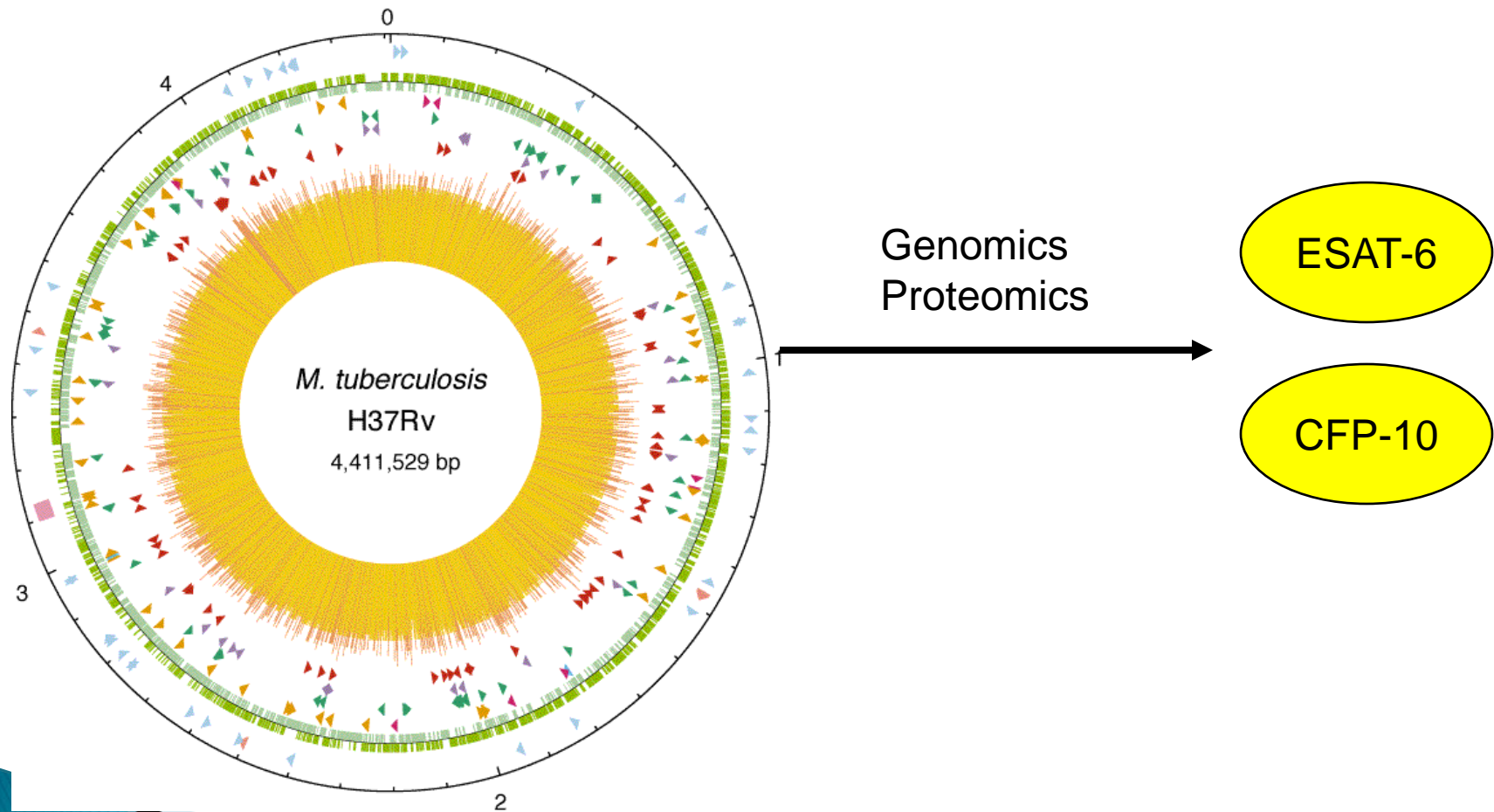
Expliquer les avantages et les désavantages
Test de libération de l'interféron gamma
(TLIG) par rapport au
Test Cutané à la Tuberculine (TCT)

TCT vs TLIG: rationale

Presentation of mycobacterial antigens



Les TLIG utilisent des antigènes connus pour être spécifiques à *M. tuberculosis*



QuantiFERON (QFT)

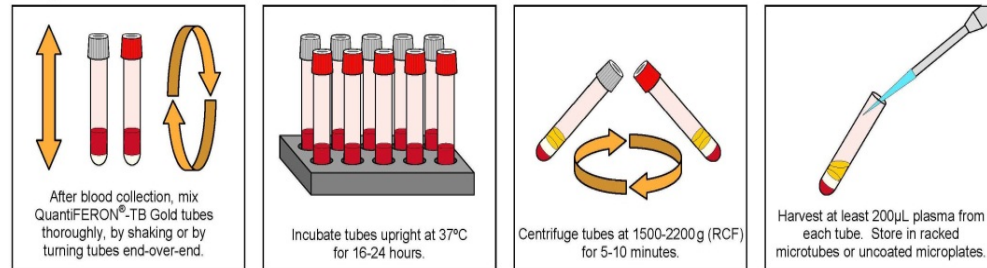
- ▶ Contient des antigènes spécifiques de la tuberculose – ESAT-6, CFP-10, TB7.7

Incuber le sang total 16 heures, puis de mesurer l'IFN- γ libéré de lymphocytes sensibilisés.

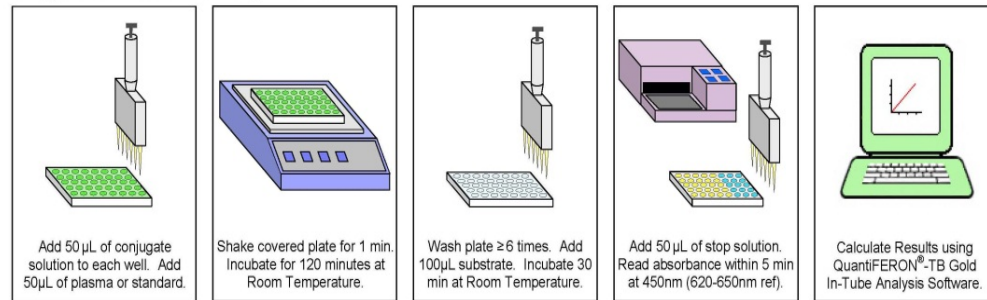
En utilisant un lecteur ELISA

Coût – matériaux 20 \$, travail \$ 20-25,

Stage One – Blood Incubation and Harvesting



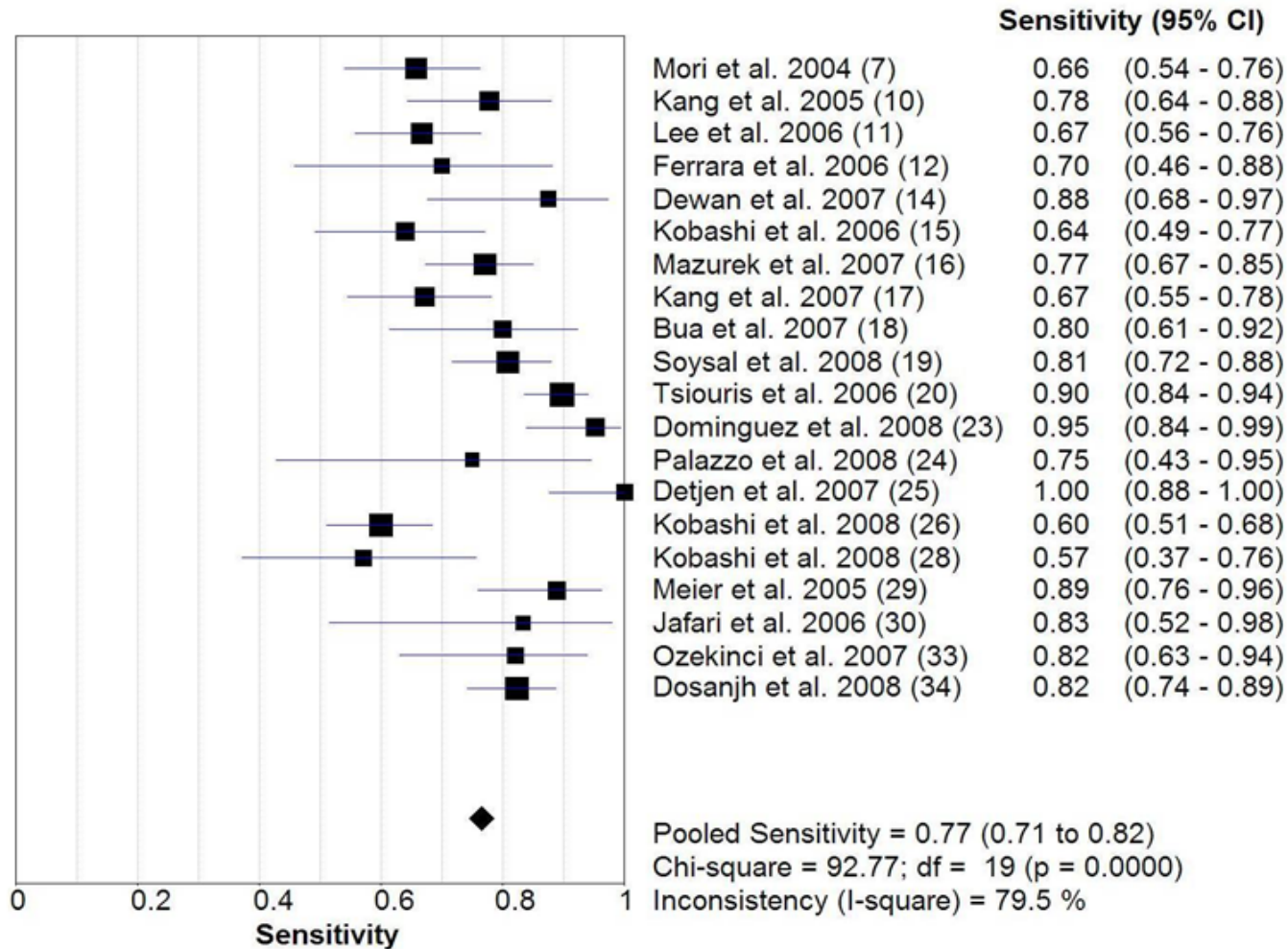
Stage Two – Human IFN- γ ELISA



From: Pai M, et al.,
Lancet Infect Dis 2004

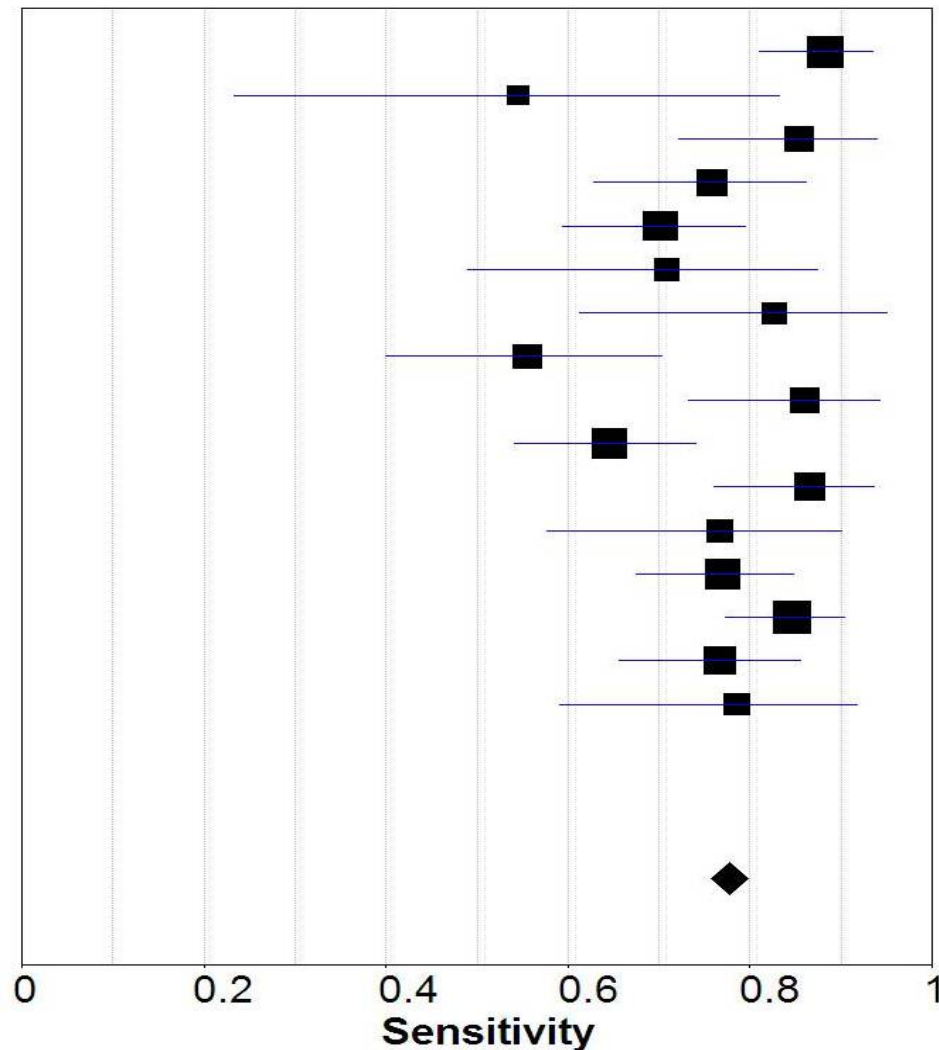
Sensibilité de TCT pour la tuberculose active

A. TST sensitivity [N=20 studies]



20 Studies Pooled sensitivity = 77%

Sensibilité de QuantiFERON - TB active



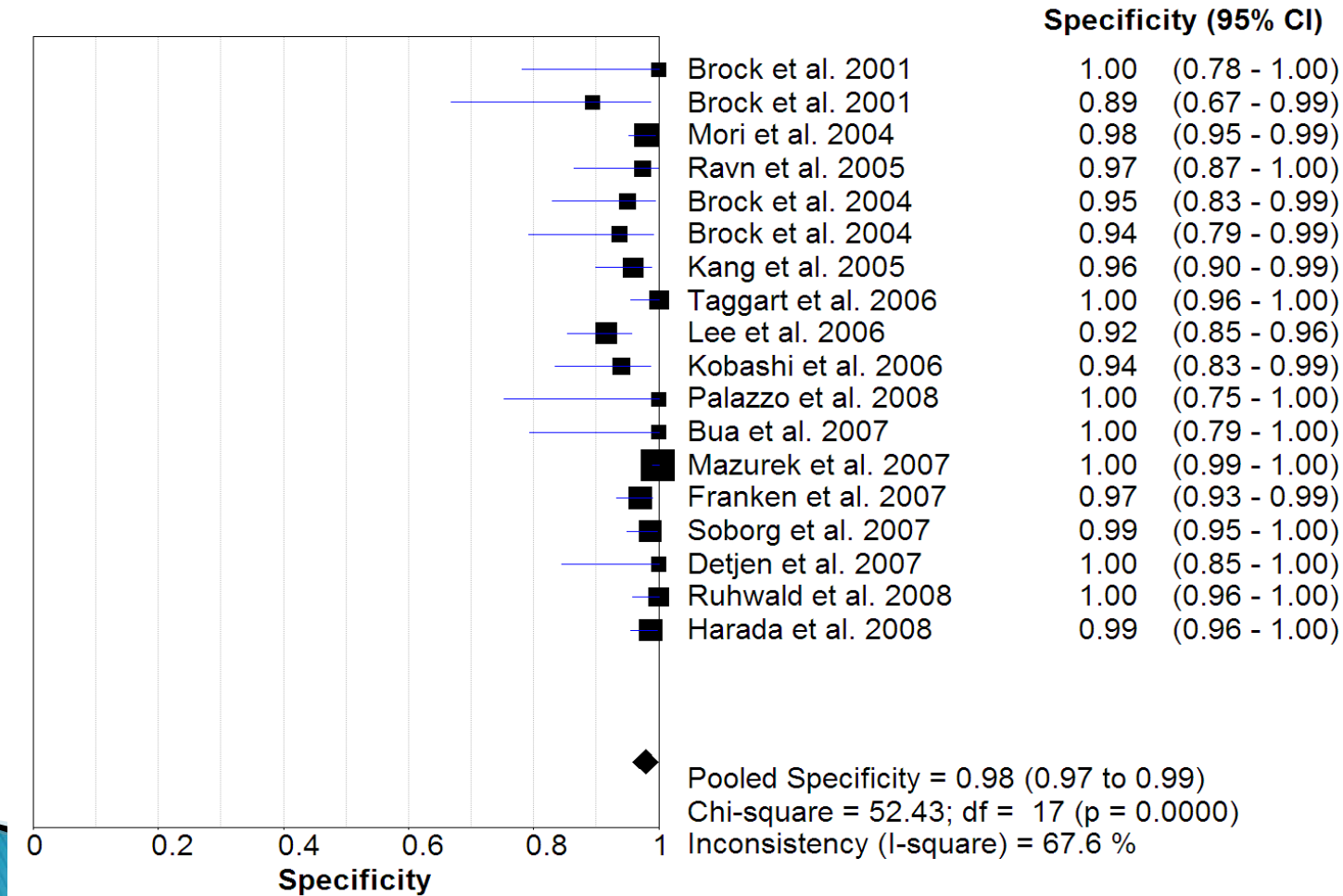
Sensitivity (95% CI)

Mori et al. 2004 (7)	0.88	(0.81 - 0.93)
Ferrara et al. 2005 (8)	0.55	(0.23 - 0.83)
Ravn et al. 2005 (9)	0.85	(0.72 - 0.94)
Kang et al. 2005 (10)	0.76	(0.63 - 0.86)
Lee et al. 2006 (11)	0.70	(0.59 - 0.79)
Ferrara et al. 2006 (12)	0.71	(0.49 - 0.87)
Goletti et al. 2006 (13)	0.83	(0.61 - 0.95)
Dewan et al. 2007 (14)	0.56	(0.40 - 0.70)
Kobashi et al. 2006 (15)	0.86	(0.73 - 0.94)
Mazurek et al. 2007 (16)	0.65	(0.54 - 0.74)
Kang et al. 2007 (17)	0.87	(0.76 - 0.94)
Bua et al. 2007 (18)	0.77	(0.58 - 0.90)
Soysal et al. 2008 (19)	0.77	(0.68 - 0.85)
Kobashi et al. 2008 (26)	0.85	(0.77 - 0.90)
Nishimura et al. 2008 (27)	0.77	(0.66 - 0.86)
Kobashi et al. 2008 (28)	0.79	(0.59 - 0.92)

Pooled Sensitivity = 0.78 (0.73 to 0.82)
Chi-square = 46.23; df = 15 ($p = 0.0000$)
Inconsistency (I-square) = 67.6 %

16 Studies Pooled sensitivity = 78%

Spécificité du QFT dans les populations à très faible probabilité de TB latente (Vaccinés ou non avec le BCG)



18 studies: Pooled specificity = 98%

Précision de TLIG pour le diagnostic de TB active chez les adultes dans les pays à revenu bas ou intermédiaire: revue systématique et méta-analyse (*Metcalf et al JID, 2011*)

17 studies with 1334 patients

HIV Negative	Sensitivity	Specificity
QFT	85%	42%
TSPOT	87%	NA
HIV Infected		
QFT	65%	51%
TSPOT	70%	55%

Résumé

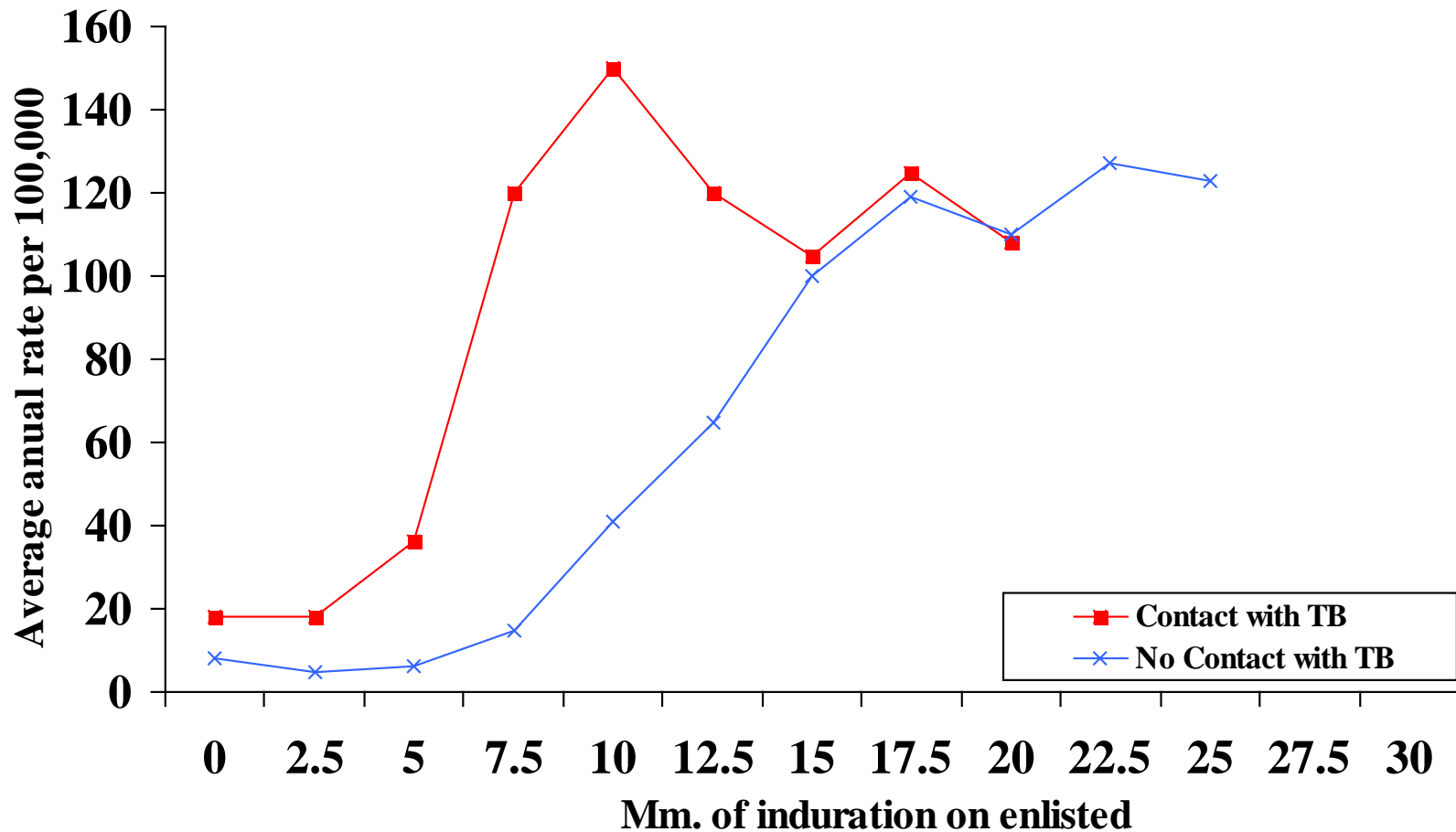
TLIG vs TCT pour dx de TB active

- ▶ Sensibilité de la tuberculose active:
 - TCT = QFT
 - Elispot / T.Spot > TCT ou QFT.
 - Sensibilité même chez les enfants
 - Sensibilité inférieure si infectés par le VIH
- ▶ Spécificité de la tuberculose active:
Spécificité chez les adultes < 50%
- ▶ **Parce que ces tests ne permettent pas de distinguer TB latente vs active**

Capacité des TLIG ou TCT à prédire la TB active, et / ou les bénéfices de la thérapie de la TB latente.

- ▶ Plusieurs études longitudinales: TCT positive prédit le développement de la maladie.
- ▶ Plusieurs études longitudinales récentes (les contacts): TLIG positive prédit la TB maladie:
 - Certaines études – mieux que TST
 - D'autres études – pas de différence
- ▶ Dans 13 essais cliniques, avec 6500 sujets qui recevaient traitement avec INH – les résultats du TCT ont prédit les bénéfices de l'INH

Incidence annuelle moyenne de la tuberculose parmi les recrues militaires – selon histoire de contact avec TB

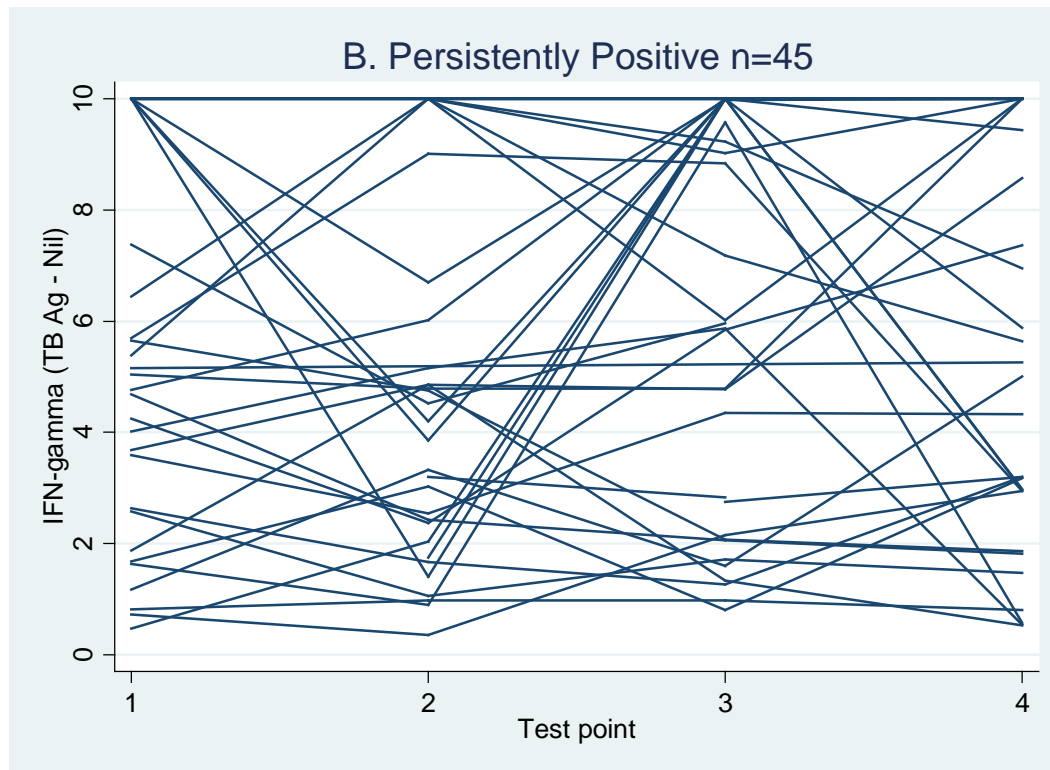


TLIG (Quantiferon) pour les travailleurs de la santé?

Un mot de prudence

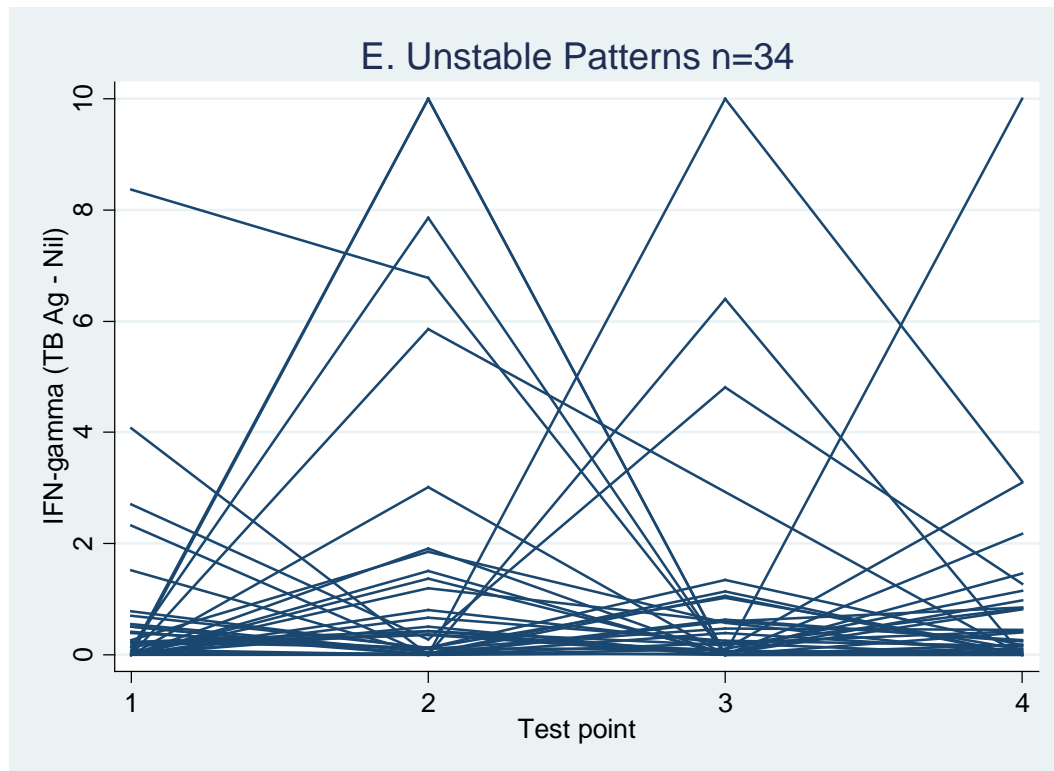
QFT a répétition – les travailleurs de la santé en Inde

Tests positifs persistants

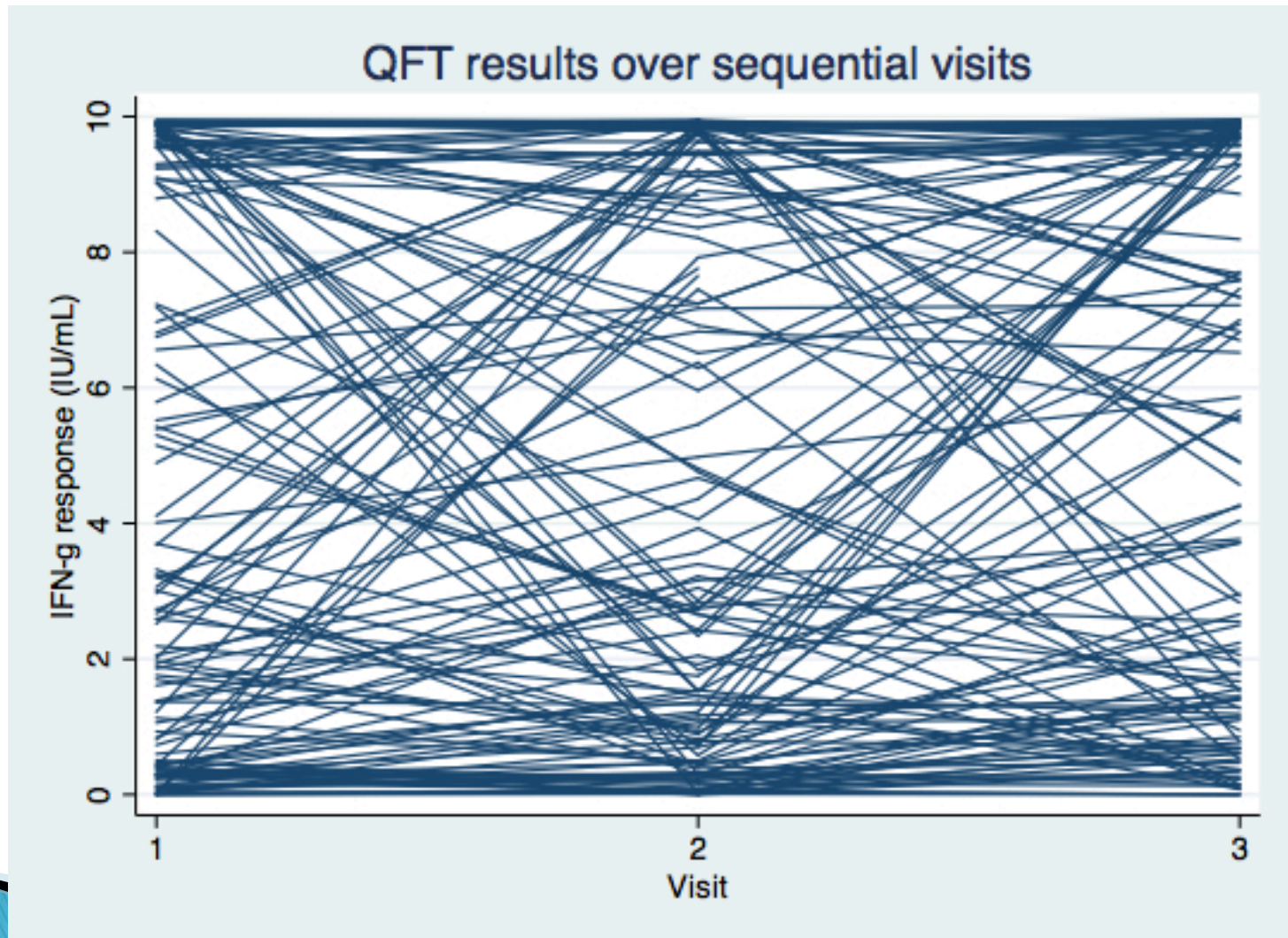


QFT a répétition – les travailleurs de la santé en Inde

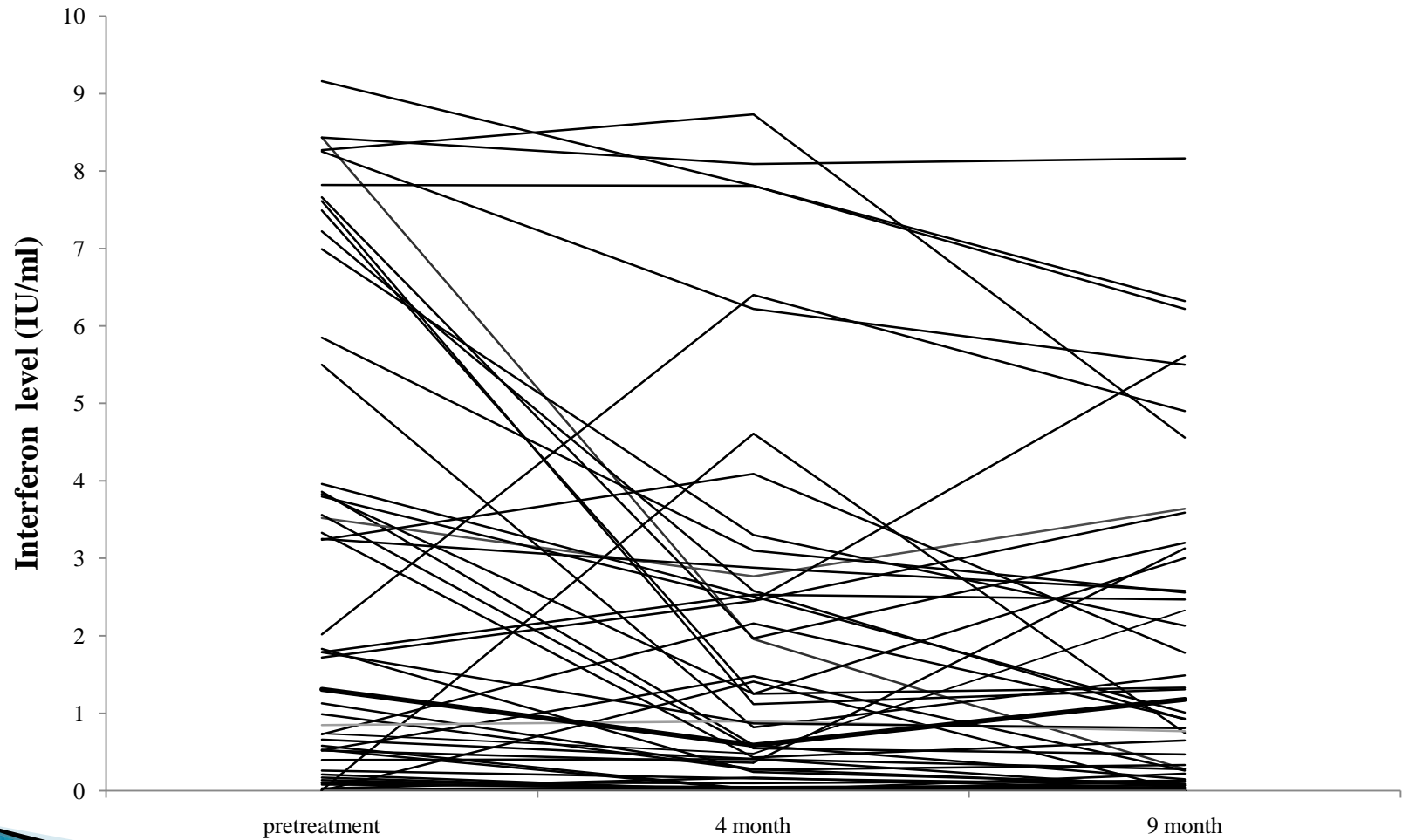
Resultats instable



QFT a répétition – TB active durant le traitement



QFT a répétition – TB latente durant le traitement



Reproductibilité des QFT: études récentes

Variabilité importante du QFT a cause de:

- Les différences dans la technique d'échantillonnage (la secousse).
- Différences dans le temps de l'échantillonnage jusqu'à l'incubation
- Les différences de temps d'incubation
- Les différences dans le laboratoire (petit mais peut causer des différences de 10%)
- Les erreurs de laboratoire (entrée de données)
- Plus – variabilité biologique (conversions spontanées et réversions)

Conversions et réversions de QFT dans 3 pays

	Montreal	India	Brazil
Number of HCWs	245	270	134
QFT conversions	5.3%*	14.4%*	8%†
TST conversions	0	NT	NT
QFT reversions	62%	24%	18%†

* Aucune association de conversion avec l'exposition de la tuberculose

† Aucune association de conversion ou de réversion avec un traitement TB latente

Résumé: TLIG

▶ Points forts:

- Excellente spécificité: Dans toutes les situations et les populations. Non affecté par le BCG.
- La standardisation: réalisée en laboratoire clinique
- Pas de biais – ne devrait pas avoir la partialité dans les lectures

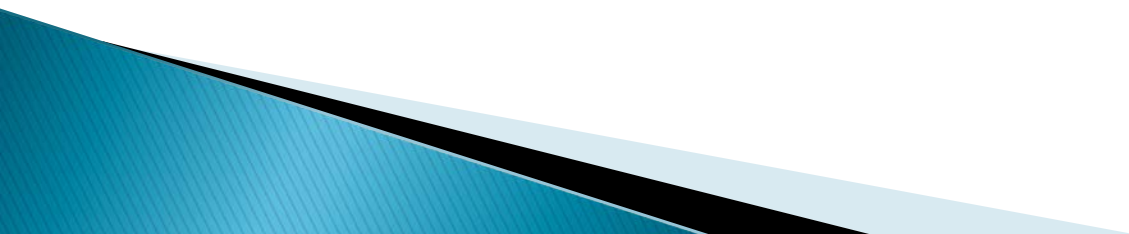
▶ Points faibles:

- Sensibilité: même que TCT, même si le système immunitaire compromis
- Coûts – plus que TCT
- À long terme – prédiction de tuberculose active même que TCT
- Seulement 10% développent la maladie
- Les tests a répétition – un désastre!

Choice of test to diagnose latent TB – Canadian recommendations

1. In general TST remains test of first choice
2. If TST is positive, but person is at low risk of reactivation (student or worker baseline screen): Perform IGRA – to enhance specificity. If IGRA negative then do not treat.
3. If TST negative but high risk (HIV, or immune suppressed). Perform IGRA – to enhance sensitivity. If IGRA positive then treat
4. Use TST for serial testing. **Not** IGRA

Comprendre la décision de donner traitement pour l'infection tuberculeuse latente en fonction du risque de développer une tuberculose et du risque d'hépatite médicamenteuse



Décision de prescrire traitement

- ▶ Bénéfice individuel: le balance du risque du traitement INH vs bénéfice en termes de prévention de la tuberculose maladie
- ▶ Bénéfice de santé publique: la réduction de la transmission par la prévention des cas vs coût et la faisabilité

Risques de développement d'une TB active

- ▶ Risques cumulatifs (à vie) avec une infection tuberculeuse latente:
 - Jeune adulte en bonne santé: 5–10%
 - Infectés par le VIH: > 50%
 - Diabétique: 3–4X risque relatif = 20–40%
 - Très jeune enfants:
 - Age <1: risque de 50% en 1 an
 - Age 1–2: risque de 20–30% en 1 an
 - Age 2–5: risque de 15–20%

Conséquences de la tuberculose maladie

- ▶ Mortalité:
 - Non diagnostiquée: Frottis positif: 33% / an
 - Diagnostiquée et traitée: 4% – 7%
- ▶ Invalidité à long terme après TB active
 - Étonnamment peu de données.
 - Étude américaine – perte moyenne de la fonction pulmonaire de 20%.
 - Étude canadienne – réduction de 24% en QALY
 - Besoin de données!

Risques de la thérapie

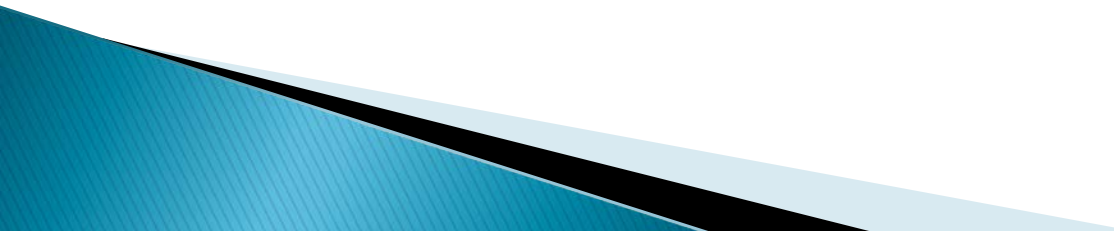
- ▶ Les risques du traitement avec INH sont bien connus:
 - ▶ Hépatite INH est grave et peut être fatale
 - ▶ Risques d'autres thérapies moins connus
- 

Schéma de la balance des risques et des avantages pour la thérapie de TB latente avec INH

Les risques du traitement plus élevé si:

- Plus âgés
- Maladie du foie
- Consommation d'alcool



Avantages de la thérapie plus élevé si risque de maladie élevé:

- le diabète, anormale
- Xray, contact, VIH

L'interprète TCT / TLIG sur le Internet

<http://www.tstin3d.com>

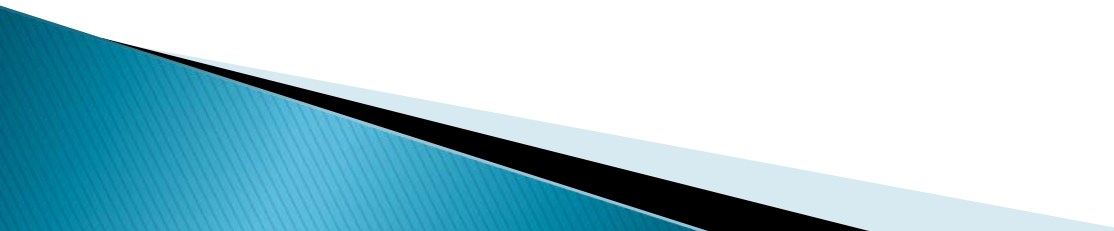
Ressource en ligne pour interprétation TCT ou TLIG

Intègre le résultat du test, l'histoire clinique, et d'autres facteurs de risque – pour risque composite.

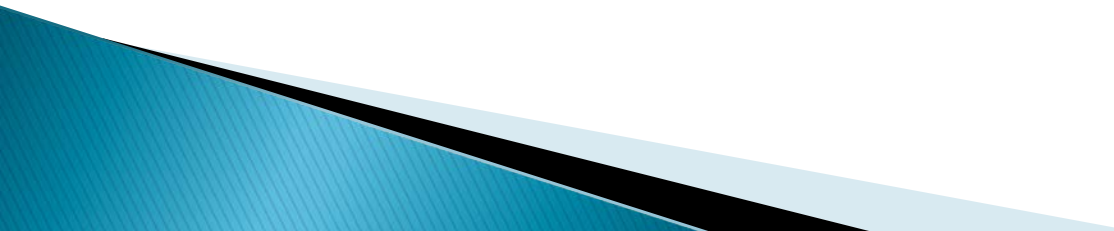
Utilise âge pour estimer le risque d'hépatotoxicité avec INH

The screenshot shows the 'The Online TST/QFT Interpreter' web application. It features a sidebar with navigation links: Calculator, About, Disclaimer, References, and Links. The main content area is titled 'The Online TST/QFT Interpreter' (Version 2.0) and includes an introductory paragraph about the tool's purpose. A 'Results' box on the right states: 'Once you have completed the form, click on "Submit" and your results will show up in this space. For inquiries, and suggestions please contact dick.menzies@mcquill.ca.' The form itself asks for 'Please select the best response for each field:' and includes dropdown menus for 'TST Size', 'QFT Result', 'Age', 'Age at immigration (if person immigrated to a low TB incidence country)', 'Country of birth', 'BCG status', and 'Contact with active TB'. Below this, it asks to 'Please select all the conditions that currently apply to the patient:' with a list of checkboxes for various medical conditions such as AIDS, abnormal chest x-rays, chronic renal failure, diabetes, recent TB infection, transplantation, TNF-alpha inhibitors, young age when infected, abnormal chest x-ray: granuloma, carcinoma of head and neck, cigarette smoker, HIV infection, silicosis, treatment with glucocorticoids, underweight, and none of these conditions. A 'Submit' button is located at the bottom right of the form.

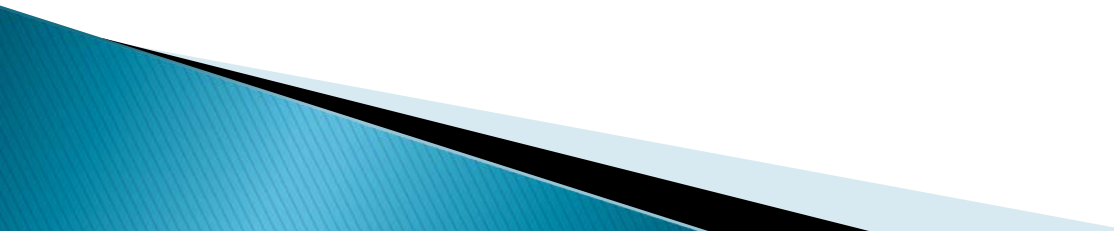
Scenario 1: Réfugié du Bhoutan de 19 ans, arrivé à St-Jérôme l'an passé, qui a reçu le BCG avant l'âge de 2 ans, qui a probablement été exposé à la tuberculose dans le camp de réfugié et qui a eu un TCT de 10 mm dans le cadre d'une évaluation médicale.



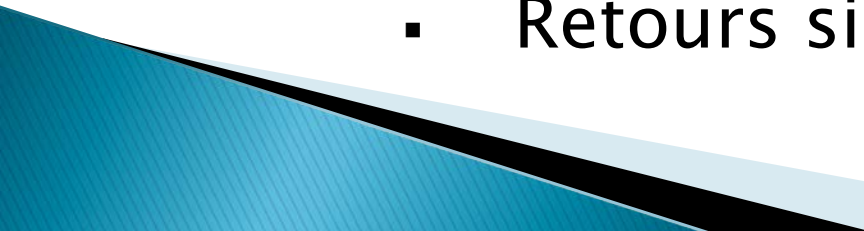
Scenario 2: Patient de 35 ans, né au Québec, non-autochtone, qui n'a pas reçu le BCG, qui n'a eu aucun contact avec une personne atteinte de TB active et qui est un candidat à un traitement avec un inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF)-alpha (ex: Remicade ou Embrel) pour une arthrite rhumatoïde. Il a eu un TCT de 13 mm :



Scenario 3: Patient de 65 ans, né au Québec, non-autochtone, qui a reçu le BCG, dont la conjointe vient d'avoir un diagnostic de TB pulmonaire. Pt a présenté un TCT de 14 mm lors de son dépistage post-exposition.



Discuter des alternatives en cas de refus de la prophylaxie à l'INH pour une tuberculose latente

- 4 mois de Rifampin (4RIF)
 - Radios de controle
 - Retours si symptomatique
- 

4 RIF – Pour et contres

▶ Points Fort

- ▶ Plus court (4 < 9)
- ▶ Adherence: 20% mieux
- ▶ Moins des effets indésirables:
 - Hépatite
- ▶ Semble mieux tolérer

▶ Points faibles

- ▶ Efficacité inconnue
 - 3RIF = 65% = 6INH
- ▶ Interactions avec médicaments
 - ART (Efavirenz)
 - Contraceptifs hormonaux
 - Plusieurs autres médicaments

Radiographies de controle

- ▶ Pour ceux a haut risque
- ▶ Pour une periode (max) de 2 ans
- ▶ Suite a Primo infection – Risque le plus eleve – la premiere annee, et diminue graduellement apres
 - 1ere annee > 2eme annee > 3–5ans > suivant
- ▶ Radios – peuvent etre considerer

Re-evaluation si symptomatique

- ▶ Le meilleur cout-efficacite
- ▶ Education de patient:
 - Toux pour 2-3 semaines
 - Autres symptoms (perte de poids, fievres, transpirations nocturnes)
- ▶ Presente a n'importe quel moment
 - Evaluation medicale, Radio Poumons, Expecto...



Merci/thanks