

Conditions personnelles des travailleurs les rendant plus vulnérables aux infections

Marie-Claude Roy, MD
Microbiologiste-infectiologue
CHU de Québec-Université Laval
JAPI/JASP
29 novembre 2019



Conflits d'intérêts

- aucun

Objectif

- Connaître les conditions personnelles de santé qui peuvent rendre les travailleurs plus vulnérables aux infections en milieux de soins



© Can Stock Photo - csp33168833

Plan

- Cas clinique/introduction
- Concept de vulnérabilité
- Système immunitaire en quelques mots
- Immunosupprimés: définition
 - Maladies/conditions
 - **Rx immunosuppresseurs**
- Travailleurs immunosupprimés en milieu de soins: que faire de mieux pour les protéger?
- Conclusion

Cas clinique

- Femme 32 ans
- Technicienne en pathologie
- Prise d'agent biologique (Adalimumab) pour arthrite psoriasique
- Reçoit spécimen d'orthopédie du bloc opératoire non étiqueté "tuberculose"
- Collègue effectue technique avec scie à ruban dans la même pièce
- Conversion du TCT
- Traitement pour infection tuberculeuse latente (ITL): INH x 9 mois



Introduction

- Travailleurs de la santé plus susceptibles de contracter certaines infections:
 - Accidents par piqûres/éclaboussures et virus transmissibles par voie hématogène (HBV, HCV, VIH)
 - SRAS en 2003: plus de 50 % cas chez travailleurs de la santé
 - MERS-CoV : multiples éclosions en CH,
 - Arabie Saoudite (n=2077 cas): 19 % cas travailleurs de la santé ¹
 - Tuberculose et infection tuberculeuse latente:
 - Plus d'ITL et TB que population générale ²



1. www.who.int
2. Baussano I et al. Emerg Inf Dis 2011

Vulnérabilité des travailleurs

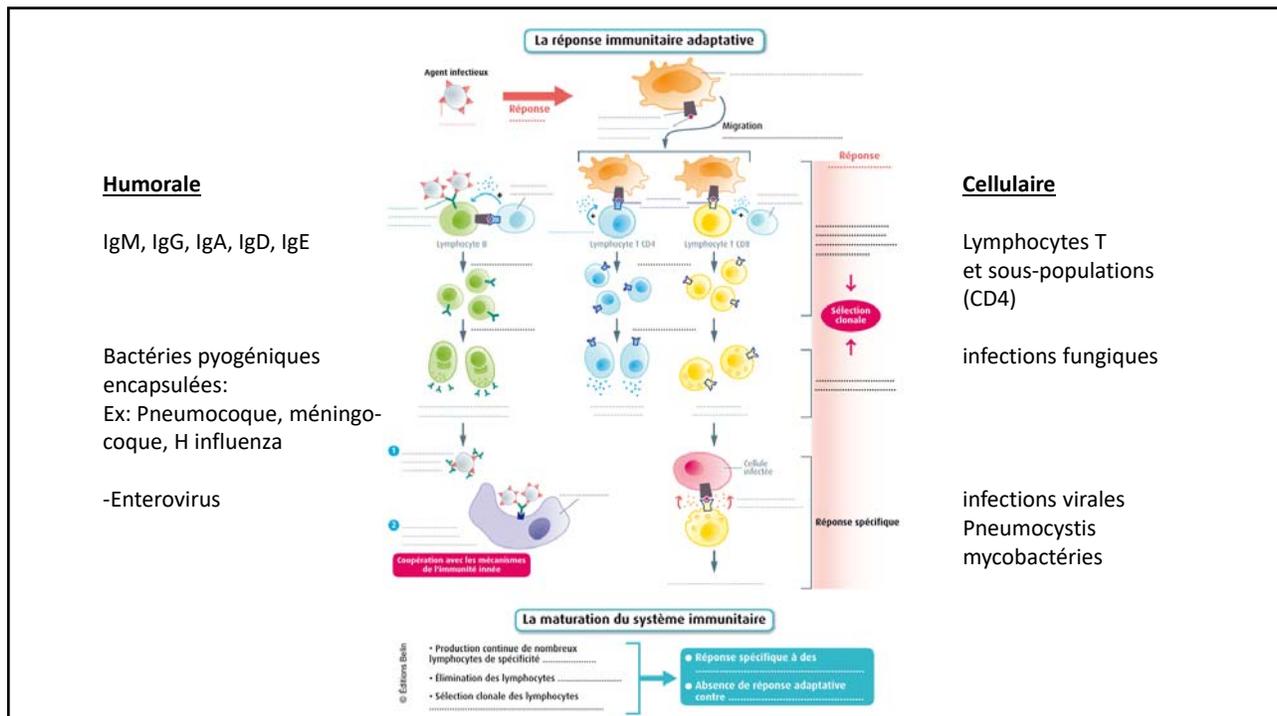
- Vulnérabilité dépend de la maladie à laquelle ils sont exposés:
- Âge
- Grossesse
- Vacciné ou non, efficacité du vaccin
- Immunité par maladie naturelle (ex: varicelle)
- Procédure ou manoeuvre lors de l'exposition (ex: TB)
- Immunosuppression:
 - VIH, prise de Rx immunosuppresseurs (agents biologiques), néoplasie, etc.
 - Phénomène plus fréquent chez travailleurs de la santé

Exposition à maladies contagieuses

Maladie	Définition contact	Immunité	Mesures/prophylaxie
Coqueluche	-Au moins 1 heure à <2 mètres du cas -Tous les contacts domiciliaires si présence dans la maisonnée d'un <u>enfant de <12 mois</u> ou <u>femme enceinte en fin de grossesse</u>	∅ Vaccin non considéré ni maladie naturelle	Prophylaxie aux contacts étroits si dans la maisonnée bb < 12 mois ou femme enceinte: -Azithro x 5 jours -Biaxin 7 jours Prophylaxie même si vacciné Retirer TS avec coqueluche x 5 jours Ne pas retirer TS exposé asymptomatique
Varicelle	≥5 mns face à face Même chambre ≥ 1 heure	-Varicelle naturelle ou zona -vacciné	Prophylaxie aux <u>immunosupprimés</u>
Rougeole	Tout contact dans zone où air partagé avec cas index	-Né avant 1970 -Vacciné 2 doses RRO -Rougeole dans le passé -Sérologie +	TS exposé non immun: restriction du jour 5 au J 21 post-exposition Vacciner personnel non immun Ig aux immunosupprimés

Définition générale immunosuppression (IS)

- Pas de définition bien établie
- Atteinte barrières physiques:
 - Peau et grands brûlés
- Asplénie fonctionnelle ou chirurgicale: splénectomisés et maladies entraînant asplénie fonctionnelle
- Anomalies du métabolisme:
 - Diabète, IRC et dialyse, cirrhose
- Immunosuppression: Altération dans immunité cellulaire ou humorale ou les 2 qui augmente le risque d'infection



Définition immunosupprimé sévère

- AlloGMO < 12 mois
- autoGMO < 6 mois
- Greffé d'organe solide
- Déficit immunitaire congénital (ex: agammaglobulinémie)
- CD4 < 200
- Leucémie/lymphome ou néoplasie non hématologique
- VIH/SIDA
- RX:
 - Prednisone >20 mg/jour ou équivalent pour ≥ 2 semaines
 - Agents biologiques
 - Chimiothérapie
 - Radiothérapie

Adaptation du PIQ

Risque des immunosupprimés:

- Risque infectieux accru:
 - Tuberculose
 - Varicelle/zona
 - Réactivation HBV (et autres virus)
 - Mycobactéries non tuberculeuses (*Mycobacterium avium*, *abscessus*, etc..)
 - Mycoses
 - Certaines bactéries
- Vaccins :
 - vaccins vivants atténués généralement contre-indiqués: RRO, Zostavax
 - Immunoglobulines
 - Vaccins inactivés sécuritaires: ex: influenza injectable
 - Certains vaccins additionnels spécifiques à leur condition recommandés
 - Vaccination des contacts familiaux

Traitement de maladies inflammatoires

- Psoriasis
- MII: Crohn , colite ulcéreuse
- Maladies rhumatismales: PAR, LED, spondylite ankylosante, etc
- Agents biologiques ne sont pas un traitement de base mais ont révolutionné l'évolution des cas modérés et sévères de ces maladies
- Au préalable: tx avec corticostéroïdes ou agents de rémission de l'arthrite (DMARDs)

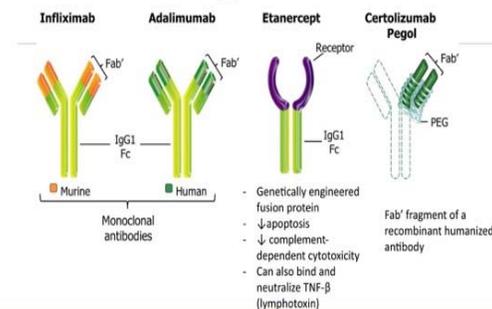


Nomenclature: agents biologiques

Anticorps monoclonaux ou protéines de fusion inhibant les cytokines pro-inflammatoires

- -cept (fusion R à Fc de IgG1)
- -mab (anticorps monoclonal)
- -ximab (AC monoclonal chimérique)
- -zumab (Ac monoclonal humain)
- -umab (Ac monoclonal complètement humain)

TNF inhibitor biology



K Winthrop, ID Week 2019

Agents biologiques

Inhibiteurs TNF- α

- Infliximab (Remicade)
- Adalimumab (Humira)
- Etanercept (Enbrel)
- Certolizumab pegol

Inhibiteurs interleukines

- IL 6: Tocilizumab
- IL 12/23: Ustekinumab
- IL17 A:
 - Secukinumab
 - Ixekizumab
 - Brodalumab
- IL 23:
 - Guselkumab
 - Tildrakizumab
 - Risankizumab

La “petite histoire” des inhibiteurs TNF- α et tuberculose

- Infliximab (1998)
- Alerte FDA 2001: 70 cas de TB active chez 147 000 patients sous infliximab ('98-'01)
- Intervalle médian de 12 semaines du début du tx
- 40/70 cas: TB extra-pulmonaire
- 64/70 cas : pays à faible endémicité de TB
- 47/70 cas chez clientèle PAR: incidence 4 fois + élevé de TB que PAR sans infliximab
- Majorité des cas sont des réactivations (infections tuberculeuses latentes ou ITL) > nouvelles infections



Adverse Event Reporting System database 1998-2002

Anti TNF- α : Recommandations internationales

- Histoire et examen physique
- Toujours faire un TCT /TLIG avant d'initier anti-TNF- α :
 - TCT ≥ 5 mm: faire R-X pulm ou d'emblée
 - Prophylaxie INH 9 mois ou rifampin 4 mois
- Attendre au moins 1 mois sous prophylaxie avant de débiter anti-TNF α
- Éduquer patients sur sx de TB pulm ou extrapulmonaire
- Études ont démontré que protocoles de dépistage/tx ITL chez candidats aux inhibiteurs TNF- α ont diminué le risque de $>78\%$
- Extrapolation à tous les autres agents biologiques ensuite
 - Adalimumab idem (2002)
 - Etc...

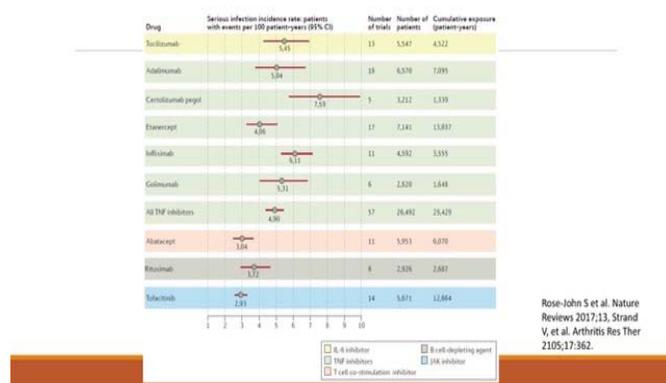


Carmona et al. Arthritis Rheum 2005;52 :1766-72

Inhibiteurs TNF- α : autres infections sérieuses

- Mycobactéries atypiques
- *Aspergillus*
- *Pneumocystis jirovecii*
- *Histoplasma*
- *Cryptococcus*
- *Candida albicans*
- *Listeria monocytogenes*
- *Toxoplasma gondii*

Estimated Serious Infection Rates among Clinical Trials of Biologics in Rheumatoid arthritis



K Winthrop ID Week 2019

Rx immunosuppresseurs

- Agents biologiques
- Corticostéroïdes:
 - Dose et durée
 - Dépister ITL si prednisone >15 mg/jour x ≥ 4 semaines
 - IS: > 20 mg/jour x ≥ 2 semaines
- Agents de rémission de l'arthrite
- Travailleurs de la santé immunosupprimés plus nombreux

Produit	Laboratoire	Classe thérapeutique	Part de marché mondiale en 2017
HUMIRA	Abbvie	Antirhumatismes	2,2%
ENBREL	Pfizer	Antirhumatismes	1,0%
XARELTO	Bayer	Antithrombotiques	0,8%
REMICADE	MSD	Antirhumatismes	0,8%
HARVONI	Gilead Sciences	Anti-hépatite C	0,8%
ELIQUIS	BMS	Anticoagulant	0,8%
LYRICA	Pfizer	Anti-épileptiques	0,6%
JANUVIA	MSD	Antidiabétiques	0,7%
HERCEPTIN	Roche	Anticancéreux	0,6%
AVASTIN	Roche	Anticancéreux	0,6%
TOTAL			8,9%

Anti-TNF 4,9% du marché mondial (2017)

Résumé: consensus du *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*

Agent	Risque infectieux	Risque TB	Risque VZ\HBV	recommandations
Anakinra (iIL1)	Modeste/majeur pour certaines populations	incertain	Non\non	Dépister ITL
Tocilizumab (iIL6)	modeste	oui	Oui\oui	Dépister ITL Dépister HBV Risque comparable iTNF
Ustekinumab (iIL12\23)	mineur	incertain	Oui\oui	Dépister ITL (``may be considered ») Dépister HBV
Secukinumab\ixekizumab\brodalumab (iIL17)	mineur	Probablement bas	Non\non	Dépister ITL Risque de candidiase muco-cutanée

Adapté de: Winthrop KL et al. ESCMID Study Group for infections in compromised hosts (ESGIH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective. Clin Microbiol Inf 2018;24:S21-S40.

Travailleurs de la santé immunosupprimés: quoi faire de mieux pour les protéger?

- Identification/isolement précoces des cas contagieux
- Pratiques de base protègent
- Equipement de protection
- Éviter certains types d'exposition chez non immuns (ex: varicelle, rougeole)
- Mesures à l'embauche et en post-exposition



Conclusion

- Travailleurs de la santé plus exposés à certaines maladies infectieuses contagieuses
- Révolution de la biothérapie pour le tx de certaines maladies : plus d'immunosupprimés chez travailleurs de la santé
- Pratiques de base protègent !
- Travailleurs immunosupprimés/travailleurs de la santé:
 - À l'embauche
 - Post-exposition

Références

- Protocole d'immunisation du Québec. Sur: www.msss.gouv.ca/immunisation/piq
- Strangfield A, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependant decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient ? *Ann Rheum Dis* 2011;70:1914-1920.
- Winthrop KL, et al. ESCMID Study group for infections in compromised hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective. *Clin Microbiol Inf* 2018;24:S21-S40
- Dropulic LK, Lederman HM. Overview of infections in the immunocompromised host. *Microbiol Spectrum* 2016;4:DMIH2
- Wilder-Smith A, Low JG. Risk of respiratory infections in health care workers: lessons on infection control emerge from the SARS outbreak. *Southeast Asian Trop Med Public Health* 2005;36:481-488.
- Baussano I, et al. Tuberculosis among health care workers. *Emerg Infect Dis* 2011;17:488-494.

Équipement de protection

- Maladie connue par md ou infirmière en charge du patient
- Confidentialité: les autres
- Ne pas oublier les travailleurs de laboratoire



Lettre type post-exposition TB

Nous tenons à vous informer qu'un cas de tuberculose laryngée a été hospitalisé à l'Hôpital _____ en _____ dernier. Étant donné sa présentation _____, il n'a pas été isolé pendant _____ jours de son séjour.

Dans un premier temps, il est important que vous sachiez que vous ne pouvez pas transmettre la tuberculose à votre entourage avant l'apparition de symptômes.

Dans un deuxième temps, nous retraçons tous les travailleurs de la santé qui ont participé aux soins de ce patient en procédant par priorisation, soit en identifiant les contacts classés à priorité élevée. Un contact à priorité élevée est un individu qui a procédé à une mesure générant des aérosols (ex bronchoscopie) ou une personne immunosupprimée.

Un employé du Service santé sécurité et qualité de vie au travail (SSSQVT) vous contactera si vous faites partie des contacts jugés à priorité élevée et il vous fera un TCT (test cutané à la tuberculine) : test d'injection intra-dermique qui sert à préciser si vous avez inhalé du *Mycobacterium tuberculosis* lors des soins. Ce test prend 8 semaines à se positiver suite à un contact significatif; il y aura donc un délai avant que ce test soit effectué chez les travailleurs exposés.

Si le test TCT s'avère positif, une consultation en infectiologie sera planifiée pour que vous receviez une prophylaxie antibiotique pour diminuer le risque de faire une tuberculose.

Nous regrettons cette situation et nous vous assurons mettre toutes les mesures en place pour identifier les risques potentiels et intervenir efficacement le cas échéant.

Rx immunosuppresseurs

- Risque du Rx actuel:
 - ou des RX pris auparavant ou en même temps (ex : prednisone puis agent biologique)
- Risque associé aux co-morbidités: PAR, diabète, malnutrition
- Risque des inhibiteurs TNF- α diminuerait avec le temps:
 - Sevrage des corticostéroïdes ?
 - Amélioration de la condition générale?
- Exposition à plus d'un inhibiteur TNF- α pourrait doubler le risque de TB par exemple

Strangfeld. Ann Rheum Dis 2011;70:1914

Keane J et al. Curr Opin Rheumatol 2008;20:443-9

Tableau d'équivalence des glucocorticoïdes

Médicament	Dose anti-inflammatoire équivalente (mg)
Prednisone	20
Cortisone	100
Hydrocortisone	80
Methylprednisolone	16
Prednisolone	20
Dexaméthasone	3

Source: PIQ, chapitre 1

Autres agents biologiques (et cancer)

- Rituximab: réactivation HBV, PML
- Ebrutinib
- Tocilizumab (IL6 inh): TB, mycose, HSV et VZ, HBV , NTM, Pneumocystis
- Natalizumab: PML
- Tofacitinib (Inh JAK): TB, HSV, VZ, EBV PTLD (greffé rénaux), crypto, PPC, BK virus, CMV
- Eculizumab (C5): pas de risque infectieux pour TB ni réactivation VZ/HSV mais risque ++ d'infections à méningocoque
 - Vacciner Menveo, Bexsero + prophylaxie AB

Taux d'infections sérieuses/100 patients-années

	Temps d'exposition (pts-année)	n	Par 100 patients-année	95%IC	IRR
Année 1					
DMARS	1765	40	2.3	1.6-3.1	2.13
inh TNF-alpha	3041	147	4.8	4.1-5.7	
Année 2					
DMARS	1696	40	2.4	1.7-3.2	1.36
inh TNF-alpha	2564	82	3.2	2.9-4.0	
Année 3					
DMARS	1397	35	2.5	1.8-3.5	0.88
inh TNF-alpha	2186	48	2.3	1.6-2.9	

Strangfeld A et al. Ann Rheum Dis 2011;70:1914-1920.

Composantes du système immunitaire

Immunité innée

- Neutrophiles
- Monocytes/macrophages
- Cellules NK
- Exprimés par toutes les cellules
- Complément, cytokines (IL1, TNF- α)
- Pas de changement avec exposition répétée à Ag

Immunité adaptative

- Lymphocytes B
- Lymphocytes T
- Anticorps et cytokines (IL2, IL4, IL5, IL6, IL10)
- Lymphocytes mémoire, s'améliore avec exposition répétée, expansion clonale

Qu'en est-il des "vieux" immunosuppresseurs ?

Corticostéroïdes

- Risque infectieux augmente avec dose quotidienne et durée cumulative: bactéries, virus, mycose, *Pneumocystis jiroveci*, TB
- Prednisone <7.5 mg vs > 7.5 mg: OR 2.8 vs 7.0 ¹
- <5 mg vs >20 mg: 4 fois plus de risque d'infection ²

- Donnée de façon systémique (po ou IV)
- Durée et dose:
 - Dose pour dépistage ITL: Prednisone >15 mg /jour x ≥ 4 semaines ³
 - Dose immunosupprimante sévère : Prednisone >20 mg /jour x ≥ 2 semaines

1.Strangfield et al Ann Rheum Dis 2011;70:1914-20

2.Dixon et al. Arthritis Res Ther 2011;13;R139

3.Normes Canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 2013

TS immunosupprimés: quoi faire ?

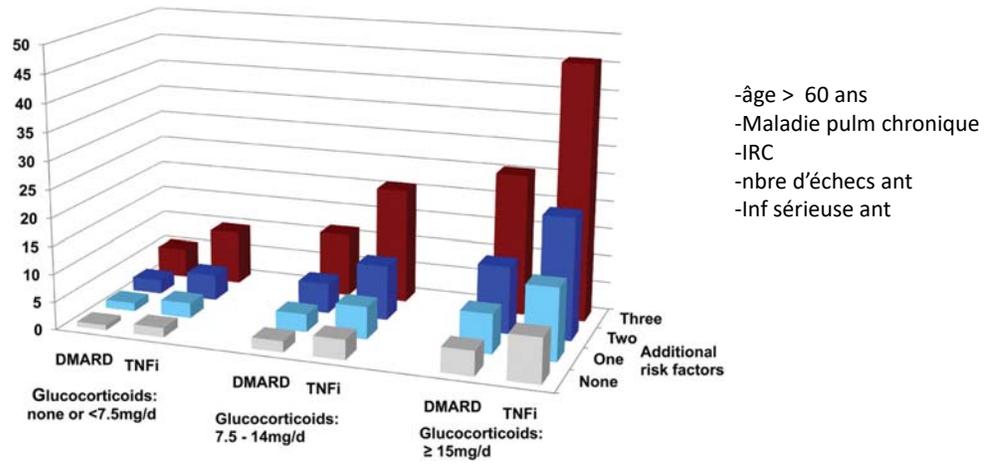
- Identification et isolement précoce des cas contagieux
- Tenter d'éviter expositions chez travailleurs non immuns pour certaines maladies (ex: varicelle, rougeole)
- Pratiques de base
- Dépistage à l'embauche:
 - symptômes, vaccins, TCT
 - Recommandations du médecin traitant
- Mesures post-exposition:
 - lettre –type invitant à se manifester au SSP ou à leur md de famille
 - Vaccins, immunoglobulines, surveillance des symptômes
 - Exclusion du milieu de travail
 - Protocoles par maladie avec définition de contact significatif et prophylaxie recommandée

Agents de rémission de l'arthrite

	N=50	RR ajusté
Tout DMARD	36	3,0
Methotrexate	29	3,4
Leflunomide	3	11,7
Cyclosporine	3	3,8
Corticostéroïde	9	2,4
AINS	28	1,2

Brassard et al. Arthritis & Rheum 2009;61:300-304

Risque d'infection sérieuse/100 patients- année par tx et profil de risque



- âge > 60 ans
- Maladie pulm chronique
- IRC
- nbre d'échecs ant
- Inf sérieuse ant

Strangfeld et al. Ann Rheum Dis 2011;70:1914-20