

Enquêtes autour d'un cas de TB: nouvelles recommandations

Pierre Tattevin

Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale,
Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes



'Saisine du HCSP par la DGS', 04/2012

Actualisation des recommandations de mise en œuvre des **enquêtes autour d'un cas de TB**

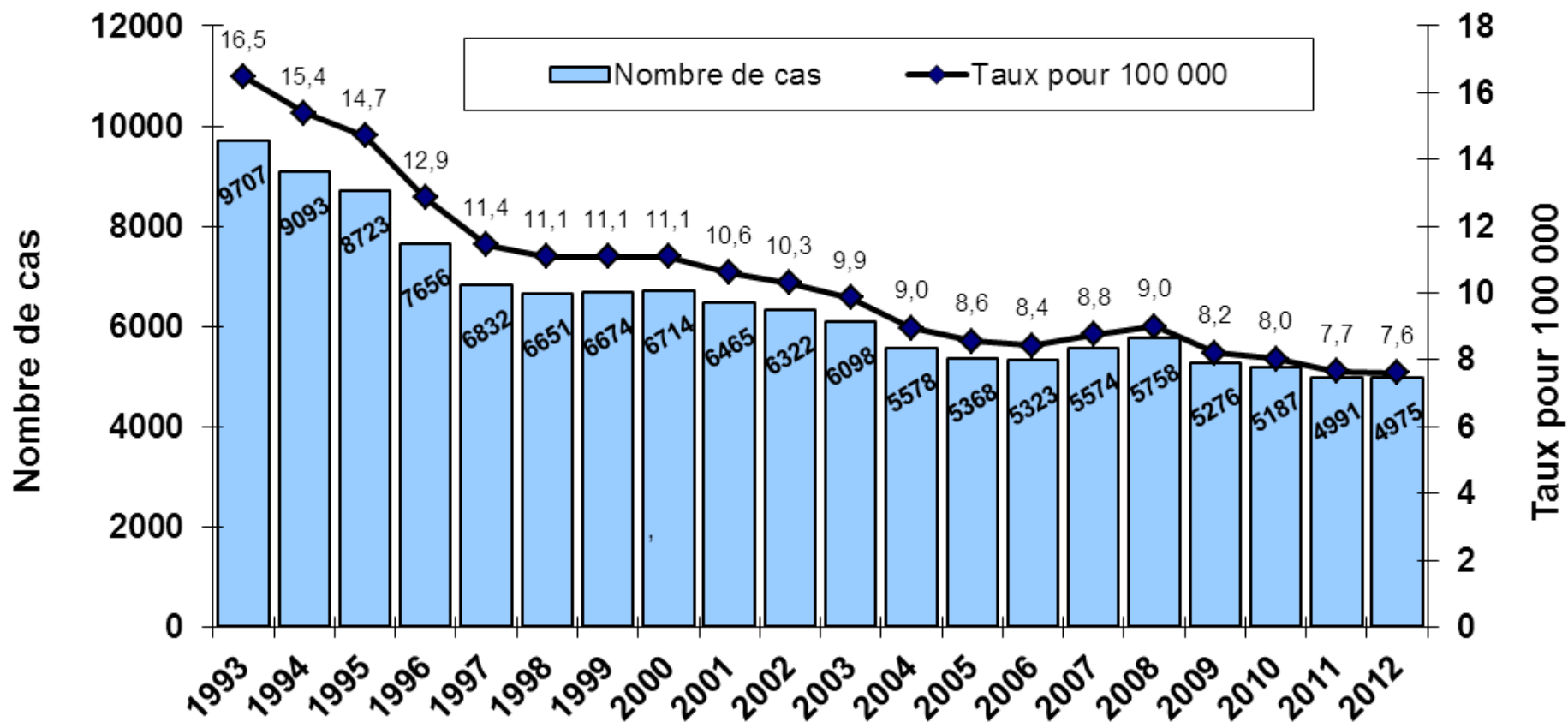
1. Rationnel

- Poursuite de la **baisse de l'incidence des TB-maladies**
=> Renforcer la détection & le **traitement des TB 'latentes' (ITL)**
- Forte **hétérogénéité des pratiques**
 - **France (CLAT)**
 - **Europe (recos divergentes)**
- Taux élevés de **perdus de vue** au cours du suivi des contacts
- Place des **tests IFN-gamma (IGRA)** renforcée par avis 2011

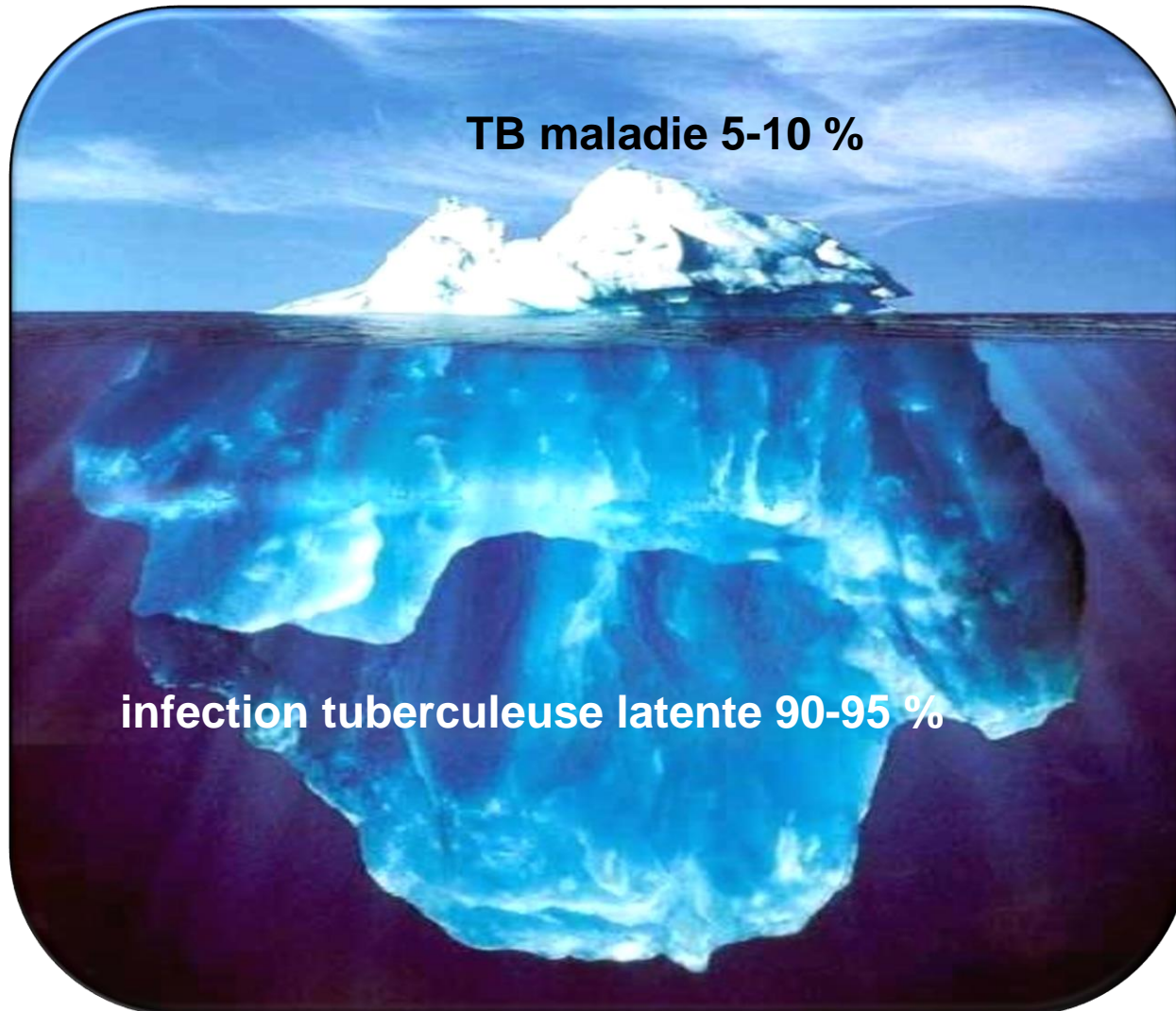
2. Méthodes

- Experts multidisciplinaires sélectionnés par HAS / HCSP /
- Rapport final attendu pour 09/2012 (finalement, 10/2013...)

Cas déclarés de tuberculose maladie (Nombre de cas et taux), France entière, 1993-2012



INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE (ITL) = LE RÉSERVOIR DE TUBERCULOSE



Enquête autour d'un cas => les principes

1. Les efforts nécessaires au diagnostic d'ITL impliquent qu'on ne cherche que celles qu'on a prévu de traiter

- **Contage récent** (risque TB maladie 5% à M12; 7,5% à M24)
- **Immunodépression** actuelle ou prévisible (dont VIH, anti-TNF)
- **Enfants**

2. Seules les TB respiratoires sont contagieuses

- Grande **hétérogénéité de la contagiosité**
- Dépistage contacts **bénéfique** seulement **si périmètre bien défini**

3. Une exception à la règle 'on ne cherche que si on traite'

Contage TB-MDR

=> pas de traitement, mais information (+ antibiogramme remis)

Les sujets-contacts 'à ne pas rater:

1. Les enfants

Age à la primo infection	Risque de maladie pulmonaire ou de maladie lymphatique médiastinale %	Risque de tuberculose méningée ou disséminée %
< 12 mois	30-40	10-20
12-24 mois	10-20	2-5
2-4 ans	5	0,5
5-10ans	2	<0,5
>10 ans	10-20	<0,5

Les sujets-contacts 'à ne pas rater:

2. Les adultes

Conditions augmentant le risque de tuberculose maladie	Odds ratio ou Risque relatif
Déficit immunitaire avéré	
Infection à VIH	50-110
Sida	110-170
Greffe d'organe solide avec traitement immunosuppresseur	20-74
Traitement par anti-TNF-alpha	1,5-17
Corticostéroïdes >10 mg d'équivalent prednisone/jour pendant > 2-4 semaines [4]	4-9
Néoplasie	4-8
Hémopathie maligne (leucémie, lymphome)	16
Cancer de la tête, cou ou poumon	2,5-6,3

Contagiosité: observations



■ Etudes expérimentales

Prélèvements air

- Espace confiné (pas de ventilation) => gouttelettes viables **30 minutes après émission** (transmission possible sans contact)
- Rayons UV détruisent les gouttelettes => **pas de risque en 'extérieur'**

Cobayes sur circuits de ventilation des chambres de patients TB

- Démonstration de la **transmission aéroportée**
- **Pas de transmission après initiation anti-TB** si BK sensible
- Notion de cas '**super-contagieux**':
3/77 patients (**4%**) => 33/48 transmissions cobayes (**69%**)

Riley RL, 1950's



How Contagious Is Tuberculosis?

Kent A. Sepkowitz

Clin Infect Dis 1996;23:954

From the Infectious Disease Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York Hospital–Cornell Medical Center, New York,

Revue de la littérature

- **Seules les TB ‘respiratoires’ sont contagieuses**
 - Lésions parenchyme pulmonaire ou voies aériennes (TB laryngées)
 - Mais pas TB pleurale ou médiastinale isolée
- **Une TB bacillifère non traitée entraîne 10 contaminations/an en moyenne dans l’entourage**
- **Des épidémies ‘record’ ont documenté le phénomène de ‘super-contagiosité’**
 - > 200 contaminations pour 1 cas index

Styblo K, 1970’s

Etudes cas groupés

- **Épidémies nosocomiales, familiales, écoles, avions, bus scolaires, etc.**
=> ont permis l’étude des **facteurs associés à la conversion de l’IDR**

Rentabilité des enquêtes autour d'un cas (1)

Evaluation of a Model for Efficient Screening of Tuberculosis Contact Subjects

Khaoula Aissa¹, Fouad Madhi¹, Nathalie Ronsin², France Delarocque³, Aurélie Lecuyer³, Bénédicte Decludt^{5†}, Natacha Remus¹, Laurent Abel⁴, Christine Poirier², and Christophe Delacourt^{1,6,7}, for the CG94 Study Group*

■ Etude Val-de-Marne, 2005

- 325 TB pulmonaires documentées
- 2009 contacts investigués
 - ⇒ 15 TB maladies (1%)
 - ⇒ 410 ITL (26%)

Rentabilité des enquêtes autour d'un cas (2)

Analyse multivariée	OR (IC95%)	P
Lien cas index-contact = famille (1^{er} degré)	2.10 (1.34-3.29)	0.001
Cas index et contact dorment sous le même toit	2.08 (1.35-3.21)	0.0009
Cas index, EM 'riche' (> 100 BAAR/champ)	1.84 (1.22-2.78)	0.004
Cas index, lésion(s) cavitaire(s)	1.56 (1.10-2.21)	0.013
Cas contact, tabagisme	1.62 (1.07-2.44)	0.021

1. Examen microscopique (EM) +



- Seuil = 5 à 10 000 bacilles/mL
- Etudes anciennes
 - Contacts ‘étroits’ (même toit)
 - 30-50% transmission si BAAR + / Culture +
 - 5% transmission si BAAR - / Culture +

Table 1. Summary of data from studies examining rates of tuberculin reactivity among young contacts (aged 0–4 years, unless otherwise indicated) of patients with smear-positive, smear-negative, and clinical tuberculosis.

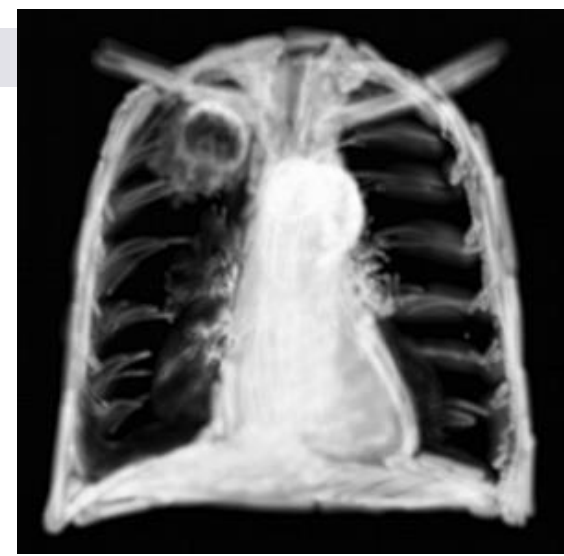
Site of study [reference]	Time of study	No. (%) of tuberculin-reactive contacts/total contacts studied, per disease category			
		Smear +	Smear –/culture +	Smear –/culture –	Control
Philadelphia [11]	1930s	115/145 (79)	31/108 (29)	15/71 (21)	38/210 (18)
Oslo [22]	1940–53	375/644 (58)	115/368 (31)	NA	1/61 (2)
Bedfordshire, England [20]	1948–52	97/161 (60)	11/82 (13)	6/83 (7)	12/189 (6)
Edinburgh [23]	1954–5	40/127 (31)	10/56 (18)	20/159 (13)	NA
Rotterdam, the Netherlands* [29]	1967–9	20/40 (50)	2/43 (5)	4/91 (8)	<1%
		20/464 (4) [†]	1/189 (<1) [†]	0.76 [†]	<1%
Saskatchewan, British Columbia [28]	1966–71	90/309 (29)	11/181 (6)	8/122 (6.5)	0.7%
		25/527 (4.7) [†]	7/296 (2.3) [†]	3/142 (2.1) [†]	0.7%

2. Toux



- **'tendance' dans l'étude de Aissa et al.**
 - **OR = 1.45** (0.81-2.59)
 - **Manque de puissance** (toux trop banale, 89% des TB)
- **intensité de la toux = plus discriminant ?**
 - **FDR si > 48 toux/nuit**
 - Moins puissant que **examen microscopique +**
- **équivalent = chanter, éternuer**

3. Lésion(s) cavitaire(s)



- **Corrélées à 'richesse' de l'EM**

- Cavernes / EM+ => **10^9 bacilles extériorisés/j**
- Ou 10^7 bacilles/ml de crachat

- **Reste un FDR en multivarié**

- **OR = 1.56 (1.10-2.21)**

- **Les épidémies-record dérivent toutes de patients avec 'cavernes'**



4. Impact du traitement anti-TB

■ Très probablement majeur

- **Effet bactéricide précoce de l'INH**

=> inoculum baisse de 95% (presque $2 \log_{10}$) en 2 jours

- **Etudes historiques randomisées:** pas d'impact du traitement à domicile (vs. sanatorium) dans le taux de contamination des contacts familiaux

■ Si BK multi-sensible + observance parfaite

■ En contexte 'faible endémie', levée isolement si

- **2 semaines de traitement bien pris**

+ **Amélioration des symptômes** (fièvre, toux)

+ Pas de **FDR de résistance** (ATCD TB, Europe de l'Est)

5. Facteurs liés au sujet contact

- **L'immunodépression n'entraîne probablement pas un sur-risque de transmission du BK, à contact équivalent, mais est un FDR de TB maladie en cas d'infection (VIH, anti-TNF, etc.)**
 - **Etudes limitées par les difficultés du diagnostic d'ITL chez les immunodéprimés**
- **Rôle du tabac mal caractérisé**
 - **Multiples facteurs confondants potentiels**
 - **Mais associé au risque d'ITL dans l'étude de Aissa *et al.* OR = 1.62 [1.07-2.44]**

6. Facteurs liés à la souche

■ Données très contradictoires

- Souches MDR et XDR vs. souches multi-sensibles
- Génétiques de souches (cf. Beijing)

■ Les histoires de 'super-contaminateurs' sont en général multifactorielles

- **Retard diagnostique** ⇔ **durée d'exposition**
- **Promiscuité** (bus, bars, écoles, orchestres, etc.)
- **Sensibilité** des contacts
- **Lésions cavitaires**
- **Richesse des EM**
- Et la souche ???

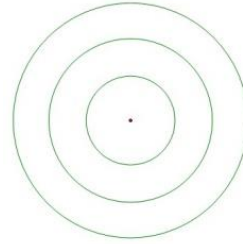
Conséquences pour les enquêtes autour d'un cas (1)



■ Hiérarchiser les efforts !

- Certes, **toute TB 'respiratoire' doit être considérée comme contagieuse jusqu'à preuve du contraire,**
- mais il faudra être **irréprochable** sur:
 - TB avec **Examen Microscopique (EM) positif**
 - et/ou **Lésions cavitaires**
 - et/ou **Contacts à risque d'évolution rapide vers la TB-maladie** (Immunodéprimés, enfants < 2 ans)
 - et/ou Notion de **cas groupés**
 - et/ou Suspicion (ou confirmation) de **TB résistante**

Conséquences pour les enquêtes autour d'un cas (2)



■ Stratégie des 'cercles concentriques' (recos Europe)

Premier cercle (risque maximal)	-Sujets vivant sous le même toit - Exposés lors de gestes à haut risque sans protection (endoscopie bronchique ou ORL, expecto. Induite, kiné respi) - Partage espace confiné avec <u>durée cumulée exposition > 8 h si EM positif, 40 h si EM négatif</u>
Deuxième cercle (risque intermédiaire)	Contacts réguliers, mais moins étroits et/ou moins prolongés (amis, collègues travail proches, loisirs, étudiants même classe, visites au domicile, passagers même rangée avion vol > 8 h)
Troisième cercle (risque faible)	Sujets vivant dans la même communauté, même école, même lieu de travail, même loisirs, mais contacts sporadiques

- Dépistage du 1^{er} cercle et des 'fragiles' du 2^{ème} (risque max)
- Si pas d'ITL diagnostiquée, on s'arrête là
- Si ITL, on passe au cercle suivant (etc...)

Les contacts à « risque élevé » constituent la priorité [3] :

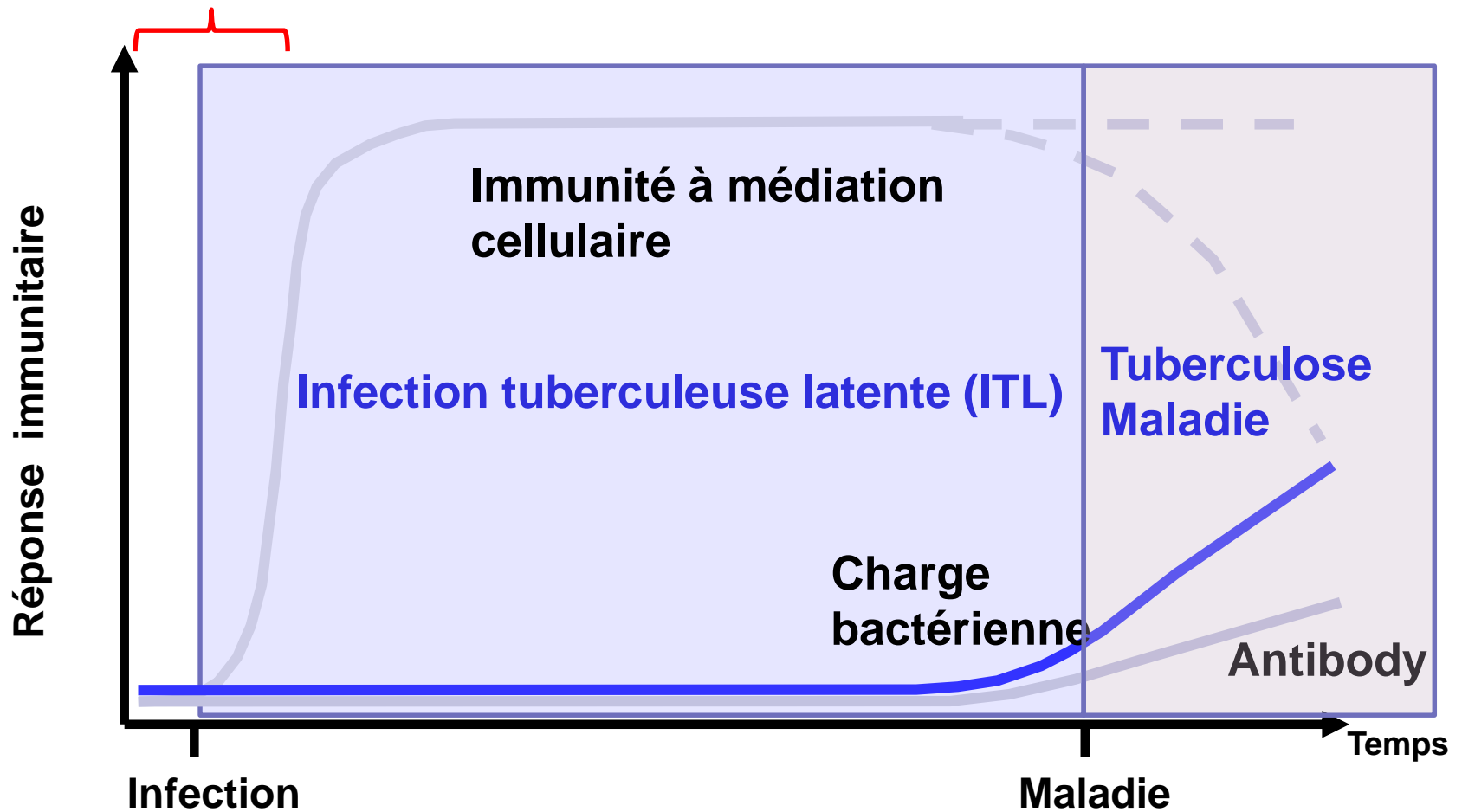
- tous les contacts étroits (premier cercle) ;
- les contacts réguliers (deuxième cercle) **avec** un facteur de vulnérabilité à la tuberculose dans la mesure où cette information est disponible;
- tous les contacts avec des signes ou symptômes évocateurs de tuberculose.

Les contacts à « risque intermédiaire » représentent le deuxième niveau de priorité. Leur dépistage sera envisagé en fonction des résultats du dépistage du 1^{er} cercle.

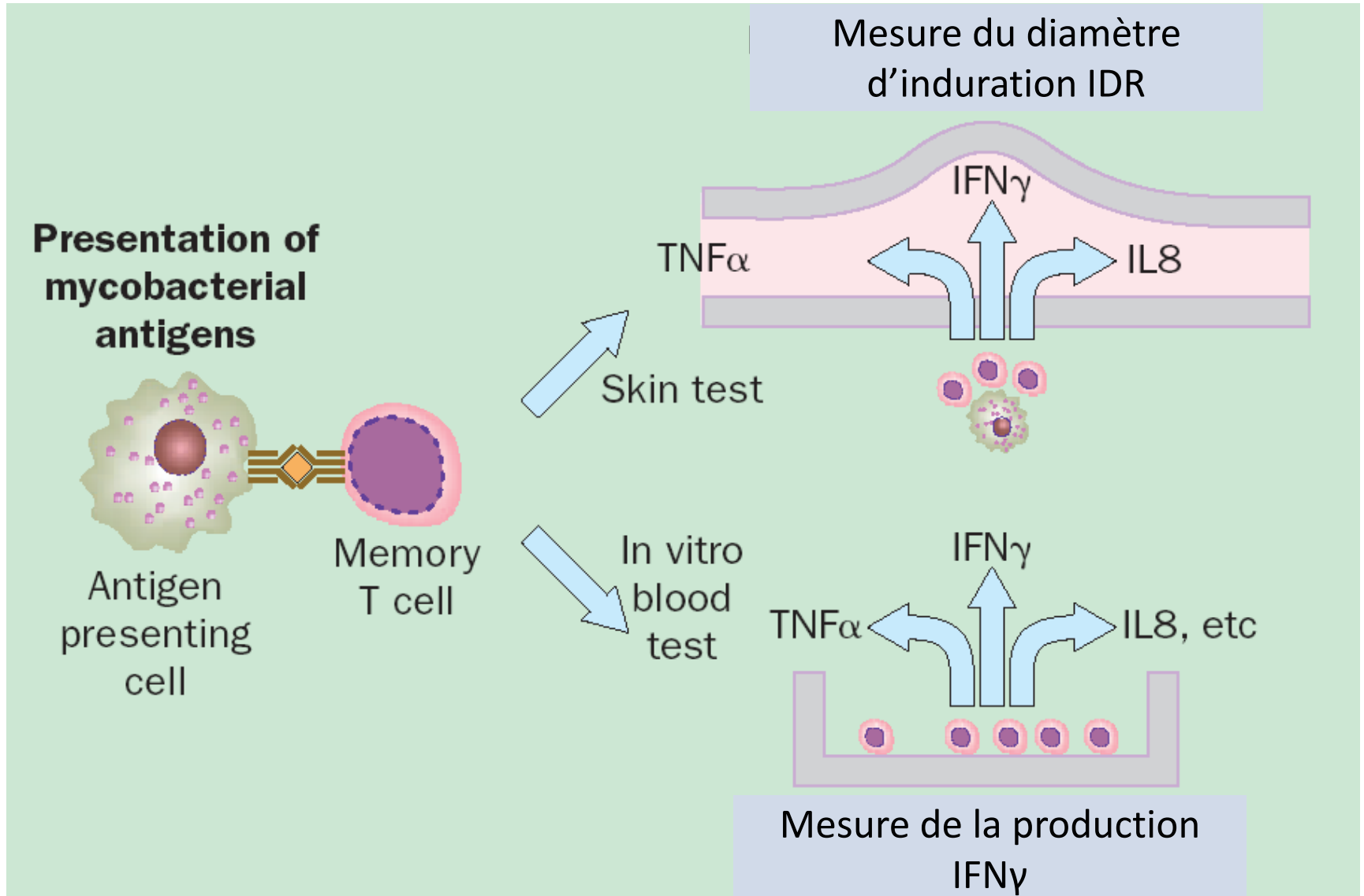


Diagnostic immunologique de l'ITL

Délai ~ 8-10 semaines



IGRA/IDR: Marqueurs d'une immunité acquise anti-TB



IGRA et coût/efficacité

Simulation enquête 100 cas contacts en France

	Stratégie IGRA	Stratégie IDR
Nbre de tests positifs	21	53
Nbre de traitements	10	26
Nbre de radios	141	206
Coût tests	4 485 €	1 086 €
Coût traitement	3 237 €	8 280 €
Coût radio	2 967 €	4 318 €
Coût effets secondaires	4 €	5 €
Coût total	10 693 €	13 688 €
Coût par patient	107 €	137 €

1. Le HCSP **ne recommande pas les IGRAs pour le diagnostic de la tuberculose (TB) maladie** hormis en cas de diagnostic difficile chez le jeune enfant

2. Les IGRAs sont **indiqués pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL)** dans les situations suivantes:

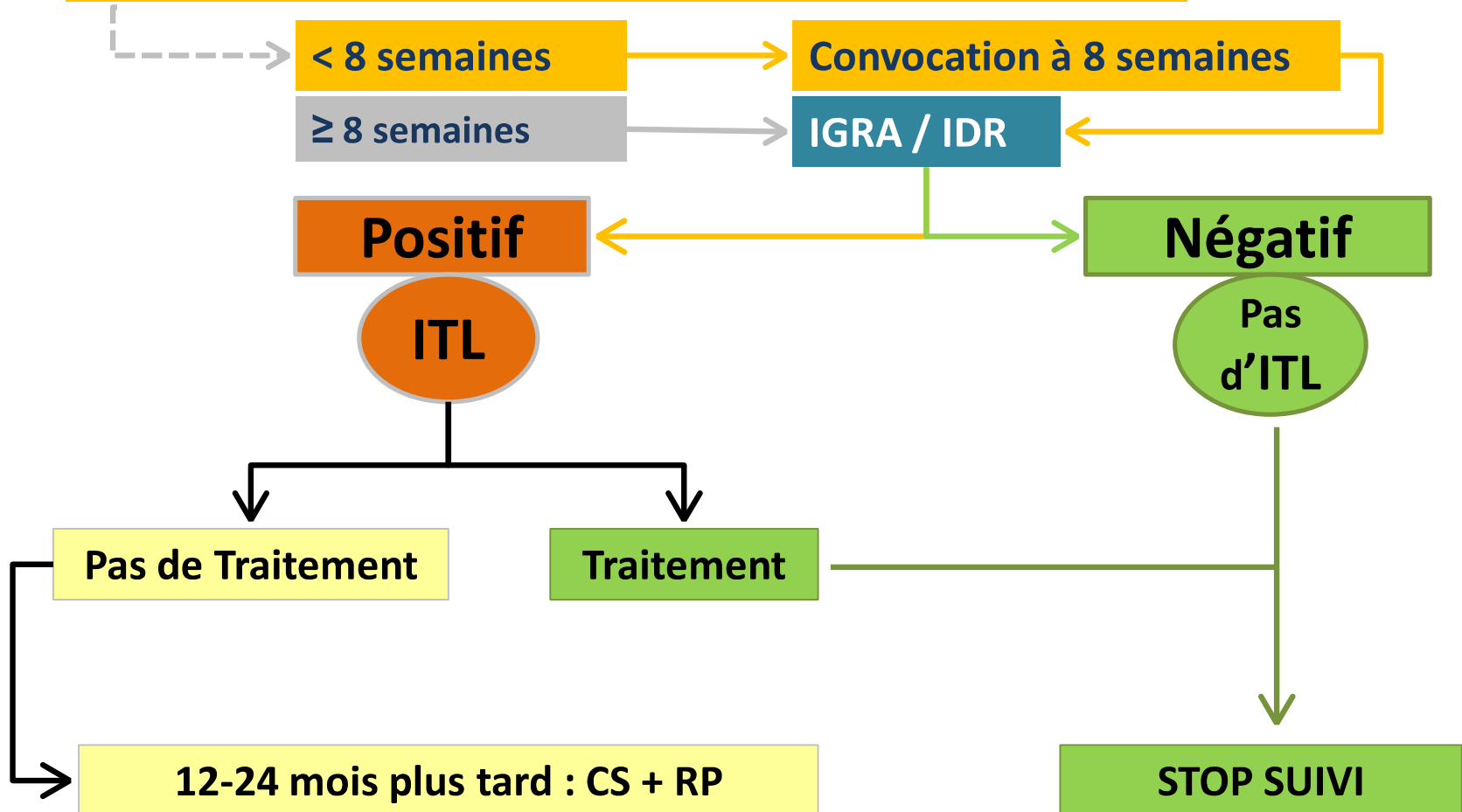
- **enquête autour d'un cas de TB maladie**
- **sujets infectés par le VIH**
- **avant l'initiation d'un traitement par anti-TNF α**
- **personnels de santé**
- **migrants**

Algorithme de dépistage des sujets contact (âge ≥ 5 ans)

SANS DÉLAI \Rightarrow Consultation, radiographie pulmonaire

\Rightarrow **TM**

ESTIMATION DU DÉLAI depuis le dernier contact



Indicateurs 'cibles'

Indicateur	Objectif
Proportion d'enquêtes réalisées autour des cas de tuberculose EM+	100 %
Proportion de sujets dépistés initialement (RP + test immunologique) parmi les sujets contacts identifiés	> 80 %
Proportion d'ITL traitées parmi les ITL diagnostiquées chez les adultes/ chez les enfants (traitement complété)	> 60 % / 100 %
Proportion d'infections tuberculeuses latentes dépistées parmi les sujets contact adultes suivis (1 ^{er} cercle)	10 % à 30 % en moyenne (extrêmes de 5 % à 50 %)
Proportions de tuberculoses maladie dépistées parmi les sujets contact suivis et non traités pour ITL	1 %
Nombre de cas source retrouvés lors des enquêtes à la recherche d'un contaminateur (en particulier autour d'un cas de TM chez un enfant)	1 à 10 cas pour 100 enquêtes

Personnel CLAT fonction du **nombre de cas déclarés/département** (1 ETP IDE/50 cas, 1 secrétaire/100 cas, 1 médecin/150 cas, 1 assistant social/200 cas)

2006 -> 2013: ce qui a changé

2006	2013
Dépistage de l'ITL en deux temps : T0-T3 mois par IDR	Dépistage de l'ITL en un temps à 8 semaines par IDR / IGRA
Puis à 12-18 mois	Arrêt du suivi si test négatif ou si ITL traitée
Enquêtes extensives	Suivi 12-24 mois uniquement si test + et pas de traitement
Traitement ITL	Précisions sur quand ne pas dépister ou arrêter le dépistage
Temps de contact : 8 h dans une bulle de 2 mètres	Notions de sujets contact et ITL récente précisées
	Précisions des temps de contact à prendre en compte : 8 h si EM+, 40 h si EM-C+ et 1 h en milieu de soins
	Procédure de prise en charge des contacts de cas MDR
	Fixation des objectifs, évaluation des enquêtes et travail des Clat

Merci de votre attention !



Isolement BK en France, 2013

1. Toute suspicion de TB respiratoire doit-être isolée

- Difficultés lorsqu'on n'y croit peu (exemple, AEG isolée)

2. Levée de l'isolement si examen microscopique (EM) nég.

- Si on n'y croit plus (diagnostic alternatif), *ou bien*
- A J15 le patient s'est amélioré sous traitement (fièvre, toux), *ou bien*
- Si les cultures sont négatives

Maintien de l'isolement, même si EM négatif, tant que la suspicion persiste

3. Levée de l'isolement chez les patients avec EM positif

- A J15 si le patient nettement amélioré et si EM devenu négatif
- Les fameux 'BK morts' dans les crachats sont rares (< 25%)