

TABAC ET TUBERCULOSE : ETUDE DE LA PREVALENCE DU TABAGISME CHEZ LES CAS INDEX ET LES SUJETS CONTACTS : REFLEXIONS POUR LA PRATIQUE

Dr J. Perriot, F. Merson, S. Canton, M. Cladière, Dr L. Doly-Kuchcik

CLAT 63 – Clermont-Ferrand
jean.perriot@puy-de-dome.fr



Réunion du réseau national des CLAT
 Paris - 09 juin 2015



INTRODUCTION

Le tabagisme et la tuberculose sont deux épidémies planétaires. Ils constituent deux enjeux majeurs de santé publique au niveau mondial.

Le tabagisme favorise et aggrave la tuberculose ; l'arrêt du tabac est un moyen de contrôle de la tuberculose maladie (TM) dans les pays émergents.

Quelle est la prévalence du tabagisme chez les cas index et les sujets contacts dans les enquêtes menées par les CLATs ? Quelles conséquences et réflexions pour la pratique à tirer de ces résultats ?

PLAN DE L'EXPOSE

Tabagisme et tuberculose : enjeux de Santé Publique
 Résultats de l'étude CLAT (prévalence du tabagisme)
 Réflexions pour la pratique



TABAC ET TUBERCULOSE - 1

ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE (1)

Bhunu CP, et al. *Applied Mathematical Modelling* 2012 ; 36 : 4173-85

L'augmentation de l'incidence des TM est parallèle à celle du tabagisme dans une population ; pas de contrôle d'une épidémie (même si taux de guérison : 88%)

Van Zyl Smit RN, et al. *Eur Respir J* 2010 ;35 : 25-33

Dans les pays émergents le tabagisme est facteur d'accroissement de la tuberculose, des BPCO, des KBP, de gravité de l'infection par le VIH

Helleberg M, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1 infected individuals : a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56 : 727-34. **Espérance de vie à 35 ans (VIH+) : F=62,6 (59,9-64,6) ; NF=78,4 (76,8-84)**

Elssner A, et al. HIV-1 Infection does not impair human alveolar macrophage phagocytic function unless combined with cigarette smoking. *Chest* 2004 ; 125 : 1071-6. **↓ de la fonction MA (patient HIV-1)**

Arnsion Y. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010 ; 34:258-65. **Fumée de cigarette et nicotine : immuno-dépression**

Stat Math Biol (2011) 7: 1323–1327
DOI 10.1007/s13280-010-0066-6
ORIGINAL ARTICLE

A Theoretical Assessment of the Effects of Smoking on the Transmission Dynamics of Tuberculosis

C.P. Bhunu · S. Mashayekhi · J.M. Tchuenche

Received: 2 February 2010 / Accepted: 22 June 2010 / Published online: 20 August 2010
© Society for Mathematical Biology 2010

Abstract Smoking has long been associated with tuberculosis. We present a tuberculosis dynamics model taking into account the fact that some people in the population are smoking in order to assess the effects of smoking on tuberculosis transmission. The epidemic thresholds known as the reproduction numbers and equilibria for the model are determined and stability analyzed. Qualitative analysis of the model including positivity and persistence of solutions are presented. The model is numerically analyzed to assess the effects of smoking on the transmission dynamics of tuberculosis. Numerical simulations of the model show that smoking enhances tuberculosis transmission, progression to active disease and in a population of smokers, tuberculosis cannot be controlled even when treatment success is assumed to be as high as 88%. Further, analysis of the reproduction numbers indicates that the number of active tuberculosis cases increases as the number of smokers increase.

Keywords Smoking · Tuberculosis · Reproduction number · Equilibria · Stability

LE DEPARTEMENT

TABAC ET TUBERCULOSE - 2

Journal of Autoimmunity 34 (2010) 258–265

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Autoimmunity

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jautimm



Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity

Yoav Arnsion^{a,b}, Yehuda Shoenfeld^c, Howard Amital^{a,b,*}

The mixed effects of smoking and nicotine exposure on the function of the immune system.

Immuno-suppressive effects

Effects on dendritic cells and antigen-presenting activity

Suppression of dendritic cell maturation and cytokine release.

Action on neutrophils and macrophages *

Suppression neutrophil-mediated inflammatory actions.

Depressed PMNs migration and chemotaxis. *

Reduced macrophage activity against intracellular organisms. *

Action on the T-cell lymphocyte population. *

Nicotine inhibits the antibody-forming cell response, impairs antigen-mediated signaling in T-cells and induces T cell anergy. *

Action on B cell lymphocyte population *

Effects on humoral immunity

Reduced circulating levels of immuno-globulins.

Action on inflammatory markers and mediators: *

Inhibition of IL-1b, IL-2, IL-10, TNF-α, and IFN-γ release.

Inhibition of endothelial cell release of IL-8.

Other general non-specific mechanisms:

Attenuation of IFN signaling

J Autoimmun 2010 ; 34 : 258-65

Pro-inflammatory effects

Activation of dendritic cell-mediated adaptive immunity.

Increased circulatory levels of PMN.

Polyphenol-rich glycoprotein stimulates the proliferation of peripheral T-lymphocyte

Increased circulatory levels of T-lymphocytes.

Abnormal CD4(+)CD8(+) ratio.

Favored activity of the Th2 allergic pathway

Augmentation of auto-reactive B cells.

Chronic smoking increases levels of acute phase proteins and pro-inflammatory

cytokines, especially TNF-α, TNF-α receptors and IL-6.

Exposure and release of autoantibodies:

Release of intracellular antigens via tissue hypoxia or toxin-mediated cellular necro

Increased concentration of free radicals, which interact with DNA.

DÔME
LE DEPARTEMENT

TABAC ET TUBERCULOSE - 3

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Negative effect of smoking on the performance of the QuantiFERON TB gold in tube test

Martine G Aabye¹, Thomas Stig Hermansen², Morten Ruhwald¹, George PrayGod³, Daniel Faurholt-Jepsen⁴, Kidola Jeremiah⁵, Maria Faurholt-Jepsen⁶, Nyagosya Range⁶, Henrik Friis⁷, John Chungalucha⁸, Aase B Andersen⁹ and Pernille Ravn^{1,2*}

Abstract

Background: False negative and indeterminate Interferon Gamma Release Assay (IGRA) results are a well documented problem. Cigarette smoking is known to increase the risk of tuberculosis (TB) and to impair Interferon-gamma (IFN- γ) responses to antigenic challenge, but the impact of smoking on IGRA performance is not known. The aim of this study was to evaluate the effect of smoking on IGRA performance in TB patients in a low and high TB prevalence setting respectively.

Methods: Patients with confirmed TB from Denmark (DK, n = 34; 20 smokers) and Tanzania (TZ, n = 172; 23 smokers) were tested with the QuantiFERON-TB Gold In tube (QFT). Median IFN- γ level in smokers and non smokers were compared and smoking was analysed as a risk factor for false negative and indeterminate QFT results.

Results: Smokers from both DK and TZ had lower IFN- γ antigen responses (median 0.9 vs. 4.2 IU/ml, p = 0.04 and 0.4 vs. 1.6, p < 0.01), less positive (50 vs. 86%, p = 0.03 and 48 vs. 75%, p < 0.01) and more false negative (45 vs. 0%, p < 0.01 and 26 vs. 11%, p = 0.04) QFT results. In Tanzanian patients, logistic regression analysis adjusted for sex, age, HIV and alcohol consumption showed an association of smoking with false negative (OR 1.7, CI: 1.0-99.1, p < 0.01) and indeterminate QFT results (OR 5.1, CI: 1.2-21.3, p = 0.02).

Conclusions: Cigarette smoking was associated with false negative and indeterminate IGRA results in both a high and a low TB endemic setting independent of HIV status.

Keywords: Tuberculosis, IGRA, HIV, QuantiFERON, Smoking *BMC Infectious Diseases* 2012; 13 : 379



PUY-DE-DÔME
LE DÉPARTEMENT

TABAC ET TUBERCULOSE - 4

ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE (2)

Brands A, et al. Reply to Addressing smoking cessation in tuberculosis control. *Bull World Health Organ* 2007; 85 : 647-8

Tabagisme : responsable de 20% des TM ; sévérité des formes ; progression de l'épidémie

Dogar O, et al. Smoking cessation and respiratory disease in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013; 1 : e23-24

«for patients with pulmonary tuberculosis... smoking cessation may reduce the risk of premature death related to smoking by 50% compared with persistent smoking»

Dalton T, et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries : a prospective cohort study. *Lancet* 2012; 380 : 1406-17

Tabagisme : résistance ATB II ligne injectables (OR = 1,84 ; 1,48-2,28 ; p < 0,0001)

Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study

Tracy Dalton, Peter Kapohli, Somrak Akhlay, Luis Acencio, Janice Campos Condi, Sang Nam Cho, Vladislav V Ershov, Julia Ershova, Mee Yoon Lee, Boris F Kozomy, Hee Jin Kim, Kai Gilman, Elizabeth Kufhotso, Chabote Kuzononyo, Vana Lomoro, Marite van der Walt, Louise C Fox, Gregory V Vichitvech, Mwan A Hogg, Hyungseok Kong, and the Global TBTS Investigators*

Summary

Background: The prevalence of extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis is increasing due to the expanded use of second-line drugs in people with multidrug-resistant (MDR) disease. We prospectively assessed resistance to second-line antituberculosis drugs in eight countries.

Methods: From Jan 1, 2005, to Dec 31, 2008, we enrolled consecutive adults with locally confirmed pulmonary MDR tuberculosis at the start of second-line treatment in Estonia, Latvia, Peru, Philippines, Russia, South Africa, South Korea, and Thailand. Drug-susceptibility testing for study purposes was done centrally at the Centers for Disease Control and Prevention for 11 first-line and second-line drugs. We compared the results with clinical and epidemiological data to identify risk factors for resistance to second-line drugs and XDR tuberculosis.

Findings: Among 1278 patients, 43.7% showed resistance to at least one second-line drug, 20.0% to at least one second-line injectable drug, and 12.9% to at least one fluoroquinolone. 6.7% of patients had XDR tuberculosis (range across study sites 0-8-15.2%). Previous treatment with second-line drugs was consistently the strongest risk factor for resistance to these drugs, which increased the risk of XDR tuberculosis by more than four times. Fluoroquinolone resistance and XDR tuberculosis were more frequent in women than in men. Unemployment, alcohol abuse, and smoking were associated with resistance to second-line injectable drugs across countries. Other risk factors differed between drugs and countries.

Interpretation: Previous treatment with second-line drugs is a strong, consistent risk factor for resistance to these drugs, including XDR tuberculosis. Representative drug-susceptibility results could guide in-country policies for laboratory capacity and diagnostic strategies.

Funding: US Agency for International Development, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health/National Institute of Allergy and Infectious Diseases, and Korean Ministry of Health and Welfare.



PUY-DE-DÔME
LE DÉPARTEMENT

TABAC ET TUBERCULOSE - 5

ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE (3)

TUBERCULOSE MALADIE (TM)

-Tabagisme actif (TA) et TM (FA vs JF).

Association positive entre TA et TM.

OR = 2,27 (IC 95% : 1,90-2,71)

-TA et Tuberculose Broncho-Pulmonaire (TBP)

Association positive entre TA et TBP (FA vs JF).

OR = 2,70 (IC 95% : 2,20-3,30)

-Autres constats.

Relation dose-effet entre TA et TM/TBP

TBP des fumeurs plus sévères

Observance moins bonne, récurrences + fréquentes.

Mortalité supérieure (1,5 à 4,5 vs JF)

INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE (ITL)

-Tabagisme actif (TA) et ITL.

Association positive entre TA et risque d'ITL.

OR = 1,91 (IC 95% : 1,36-2,67)

Ce risque est dose dépendant.

- Tabagisme passif (TP) et ITL (enfant).

Association positive entre TP et risque d'ITL.

OR = 4,60 (IC 95% : 1,29-16,45)

Risque d'évolution vers TM OR = 5,39



PUY-DE-DÔME LE DÉPARTEMENT

TABAC ET TUBERCULOSE - 6

ARRET DU TABAC : PRINCIPES

Enarson DA, et al. Providing and monitoring quality service for smoking cessation in tuberculosis care. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:838-47

- Approche standardisée (maladies chroniques)
- Interventions systématiques
- Evaluation des résultats obtenus
- Outils adaptés à la pratique des équipes

Slama K, et al. Tobacco cessation and brief advice. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:612-16

- Conseil minimal d'aide à l'arrêt
- Intervention en 5As
- Médicaments d'aide à l'arrêt (TNS)
- Intervention : motivation + dépendance

Fraisse P. Evaluation de la prise en charge en pneumologie : tuberculose. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 643-59

- Stratégie « DOTS »

Global Health Promotion

<http://jpep.sagepub.com/>

Le contrôle du tabac et l'équité en santé

Karen Sliama

Global Health Promotion 2010 17: 81

DOI: 10.1177/1751757509358367

The online version of this article can be found at:

http://jpep.sagepub.com/content/17/1_suppl/81

Published by:

SAGE

<http://www.sagepublications.com>

On behalf of:



International Union for Health Promotion and Education

Additional services and information for *Global Health Promotion* can be found at:

Email Alerts: <http://jpep.sagepub.com/cgi/alerts>

Subscriptions: <http://jpep.sagepub.com/subscriptions>

Reprints: <http://www.sagepub.com/journalsReprints.nav>

Permissions: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

Citations: http://jpep.sagepub.com/content/17/1_suppl/81.refs.html

PUY-DE-DÔME LE DÉPARTEMENT

TABAC ET TUBERCULOSE - 7

ARRET DU TABAC : RESULTATS

Awaisu A, et al. The SCIDOTS Projets : Evidence of benefits of an integrated tobacco cessation intervention in tuberculosis care on treatment outcomes. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2011;6:26

Awaisu A, et al. Impact of connecting tuberculosis directly observed therapy short-course with smoking cessation on health-related quality of life. *Tob Induc Dis* 2012;10:2

El Sony A, et al. Feasibility of brief tobacco advice for tuberculosis patients : a study from Sudan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:150-5

Etude multicentrique (5) contrôlée. Malaisie 120 TB : SCI TB-DOTS vs TB-DOTS ; à 6 mois

SCI TB-DOTS (arrêt du tabac ; QdV patients)

Arrêt : 77,5% vs 8,7% $p < 0,001$

HRQOL : 0,98 vs 0,91 $p = 0,006$

TB-DOTS (rupture de traitement ; échec)

Rupture : 5,2% vs 2,5% $p = 0,019$

Echec : 6,5% vs 0% $p = 0,019$

24 centres de soins primaires (2002-03 : 513 patients). Intervention d'aide à l'arrêt vs contrôle

T-ATB complet M9 : 83% vs 56% $p < 0,0001$

Arrêt tabac M12 : 66% vs 14% $p < 0,0001$

Interv. systématique : + 60% (20/29) $p = 0,1$



PUY-DE-DÔME
LE DÉPARTEMENT

RESULTATS ETUDE CLAT - 1

ETUDE DU CLAT 63

OBJECTIF

Etude de la prévalence du tabagisme chez les cas index et les sujets contacts de patients atteints de TM traités pour ITL. Réflexions pour la pratique

MATERIEL ET METHODE

Population Etude rétrospective ; 90 cas de TM
DO en 2013 et 2014 dans le Puy-de-Dôme (63)

Méthode recueil de données (logiciel SILOXANE-tabagisme intégré)
TM et ITL traitées : 87 (85% des enquêtes autour de TM)

An. statistique Logiciel SAS. version 8 ; Chi 2 ; seuil de significativité à 5%

RESULTATS

Incidence TM France 2012 : 7,6/10⁵ Auvergne : 3,7/10⁵ 63 : 4,5/10⁵

Résultats Données populationnelles
Tabagisme et tuberculoses maladies
Tabagisme et ITL traitées (sujets contacts : 90 TM)



PUY-DE-DÔME
LE DÉPARTEMENT

RESULTATS ETUDE CLAT - 2

**TUBERCULOSES MALADIES (TM) DANS LE PUY-DE-DOME EN 2013
et 2014 : LOCALISATION, CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION**

LOCALISATION DES TM			ORIGINES DES PATIENTS		
	N	%		N	%
TM THORACIQUES	56	62,2	FRANCE	38	42,2
Pulmonaires	48	54,4	CEE	5	7,7
Autres localisations	8	10	EUROPE (Hors CEE)	8	8,8
TM EXTRA THORACIQUES	25	27,7	AFRIQUE	32	35,5
Uro-génitales	1	1,1	ASIE	7	5,5
Ganglionnaires	15	21,1	AMERIQUE	-	-
Neuro-méningées	5	6,7			
Autres localisations	4	5,6			
F. DISSEMINÉES	7	7,7			
Dont miliaires	3	3,3			
ITL (AGE < 15 ans)	2	2,2			

AUTRES DONNEES

GENRE H = 51,1% F = 48,9%

AGE moyen : 47,6 ans (ET = 26,1)

PRECAIRES 58,7% (EPICES > 30,17)

FUMEURS 25,6% Pb alcool 10%
PUY-DE-DÔME
LE DÉPARTEMENT

RESULTATS ETUDE CLAT - 3

FUMEURS AVEC TM (N = 23 : 25,6%)
SITUATION DE PRÉCARITÉ SOCIALE PLUS FRÉQUENTE (F vs NF)

EPICES > 30 (95,7% F vs 4,3% NF ; p=0,019) et EPICES > 60 (49,1% F)

Problématique d'alcoolisation dans 90% des cas (N=9/10 cas)

TABAGISME ASSOCIATION POSITIVE AVEC TM THORACIQUES ET PULMONAIRES

Après contrôle de : âge, sexe et précarité (EPICES)

TM thoracique : OR = 3,79 (IC 95% : 1,09-13,19) ; p=0,037

TM pulmonaire : OR = 5,16 (IC 95% : 1,64-19,21) ; p=0,006

Mais pas vérifié pour TM Extra Thoracique et TM disséminées

TABAGISME ASSOCIATION POSITIVE AVEC RISQUE D'EM + SI :

TM pulmonaires : OR = 15,52 (IC 95% : 2,67-90,2) ; p=0,002

augmentation tendancielle du risque associée au tabagisme

EM + F (56%) vs NF (31%) ; p=0,69

augmentation significative chez le fumeur avec cavernes

EM + F (56%) vs NF (26%) ; p=0,038



PUY-DE-DÔME
LE DÉPARTEMENT

RESULTATS ETUDE CLAT - 4

FUMEURS ITL TRAITES (N=87 : 12,7% des S. contacts : N=674)**REMARQUES PRÉALABLES**

Score EPICES, effet tendanciel sur le Nb d'ITL traitées (p=0,11)
 Lien tendanciel entre score EPICES et statut de migrant (p=0,08)
 Migrant moins souvent fumeurs (p=0,003) ou buveurs (p=0,003)

RESULTATS

TM pulmonaire (EM+) première cause du traitement des ITL (p=0,0001)
 Tabagisme effet significatif sur le traitement des ITL en lien avec EM+
 Effet d'interaction entre tabac et caverne sur les ITL traitées
 Après contrôle de âge, sexe et précarité

Tabac	Cavernes	ITL traitées (ET) p=0,0001	Effet tabac sur ITL traitées p=0,03
Non fumeur	0	0,16 (0,4)	0,42 (1,2)
	1	2,11 (2,7)	
Fumeur	0	1,00 (1,3)	1,74 (1,5)
	1	2,29 (2,1)	

Cavernes associées à un mésusage de l'alcool (p=0,0001)



RESULTATS ETUDE CLAT - 5

SYNTHESE

FUMEURS Précarité sociale plus fréquente (vs NF)

TM Tabagisme associé aux TM thoraciques (OR=3,79) et aux TM pulmonaires (OR =5,16)
 Tabagisme associé à l'augmentation de risque d'EM+ pour la TM pulmonaire (cavernes p=0,0038)

ITL traitées TM pulmonaires EM+ : 1^{ère} cause du traitement (p=0,0001)
 Tabagisme effet significatif sur le traitement des ITL si TM pulmonaire EM+, avec cavernes, rôle de l'alcoolisation

DISCUSSION

INCONNUES Pas de retentissement sur TM extra thoracique et disséminée (?)
 Migrants fument et boivent moins souvent (biais ?)
 Retentissement sur l'interprétation de QFT (IDR ?)

IMPACTS L'INDIVIDU (sévérité, contagiosité)
 L'ENTOURAGE (enquête, traitement ITL)
 LA PRATIQUE (TM, sujets contacts)



ETP -TUBERCULOSE - 1

DEFINITION :

L'Education Thérapeutique du Patient (ETP) permet au patient atteint de pathologie chronique de comprendre et d'agir sur sa maladie pour acquérir des compétences nouvelles lui permettant d'améliorer sa qualité de vie.

ETP et Tuberculose-CLAT 63 Dispensaire Emile Roux :

Ce programme est destiné aux patients atteints de Tuberculose-maladie (TM) et d'Infection Tuberculeuse Latente (ITL).

Il s'étale sur 7 séances au sein du CLAT 63 parallèlement au suivi médical.

L'équipe éducative comprend deux médecins, des infirmiers, une technicienne en imagerie, un psychologue, un médiateur santé social et une secrétaire.

DEROULEMENT DU PROGRAMME

APRES PRESCRIPTION MEDICALE DES SEANCES D'ETP AU DISPENSAIRE EMILE ROUX

• Une consultation de bilan éducatif partagé pour fixer ensemble vos objectifs pédagogiques

• Cinq séances personnalisées abordant des thèmes spécifiques

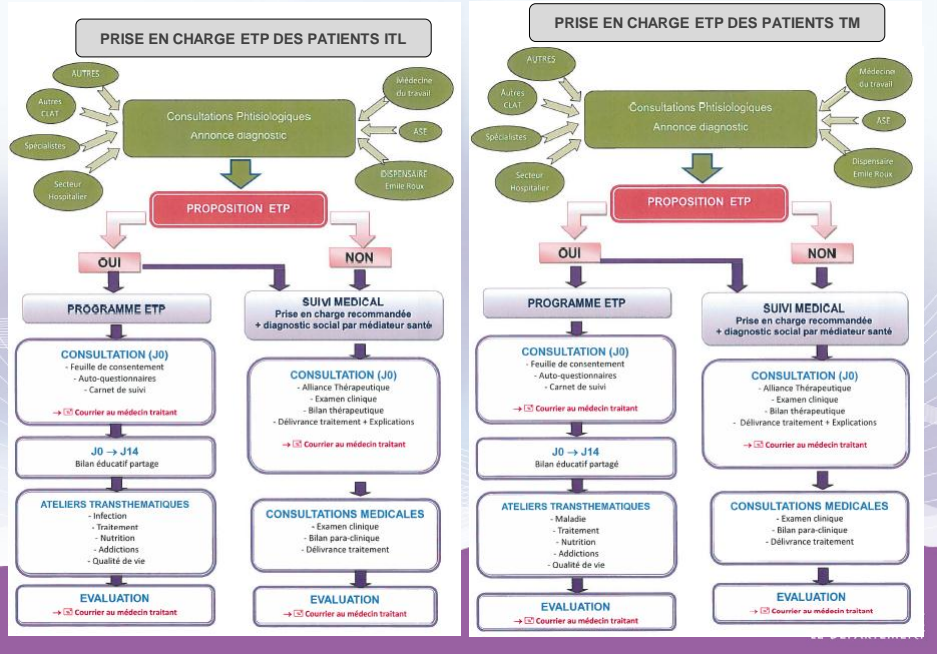
Tuberculose- Maladie	Infection Tuberculeuse Latente
Séance 1 - Maladie	Séance 1 - Maladie
Séance 2 - Traitement	Séance 2 - Traitement
Séance 3 - Addiction	Séance 3 - Addiction
Séance 4 - Qualité de vie	Séance 4 - Qualité de vie
Séance 5 - Nutrition	Séance 5 - Nutrition

• Une consultation d'évaluation d'atteinte des objectifs pédagogiques

Guillemot S. Place et apport de l'éducation thérapeutique du patient en addictologie /tabacologie. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 2014 ; 7 : 248-52



ETP -TUBERCULOSE - 2



ETP - TUBERCULOSE - 3

PRISE EN CHARGE GLOBALE DU PATIENT TUBERCULEUX

CLAT 63 DISPENSAIRE EMILE ROUX

CDA6-CIDDIST 63 (CeGIDD 63)

CENTRE DE VACCINATION 63

CENTRE D'ADDICTOLOGIE



ETP POUR LA BPCO ET L'ASTHME

INTERVENTIONS MEDICO-SOCIALES



CONCLUSION

Le tabagisme et la tuberculose sont deux épidémies planétaires ; le tabagisme favorise et aggrave la tuberculose tandis que l'arrêt du tabac fait partie de la prise en charge du patient tuberculeux fumeur.

Chez un patient atteint de tuberculose pulmonaire l'identification d'un tabagisme doit faire évoquer le risque d'une forme sévère de TM avec

- risque élevé de contagiosité (cavernes, EM+)
- terrain fragilisé (alcool, précarité sociale, BPCO)
- faible observance des ATB (risque de résistance)

Et conduit à mener des enquêtes élargies autour des cas index (nombre important d'ITL à traiter)

Prise en charge globale du patient (ETP ++)

Remerciements à l'équipe du CLAT 63