



Tuberculose de l'enfant: Amélioration du diagnostic par une approche innovante et par la décentralisation au niveau des districts sanitaires

Résultats du projet TB-Speed 

Dr Auguste Eric Komena

Programme PAC-CI

Spécialiste en Santé Publique et Médecine Communautaire

23 janvier 2023

Journées Scientifiques PAC-CI 2023 - Abidjan



Fardeau de la tuberculose chez l'enfant et défis diagnostiques



- >96% des enfants décédés de tuberculose n'ont reçu de traitement faute de diagnostic
- Défi du diagnostic de la tuberculose chez l'enfant
 - Tests microbiologiques peu sensibles (maladie paucibacillaire)
 - Echantillons respiratoires difficiles à collecter
 - Diagnostic clinique et radiologique complexe
 - Plus difficile chez enfants vulnérables (VIH, malnutrition et pneumonie)
 - Pas accessible au centre de santé primaire (CSP) et même hôpital de district (HD)

Projet TB-Speed



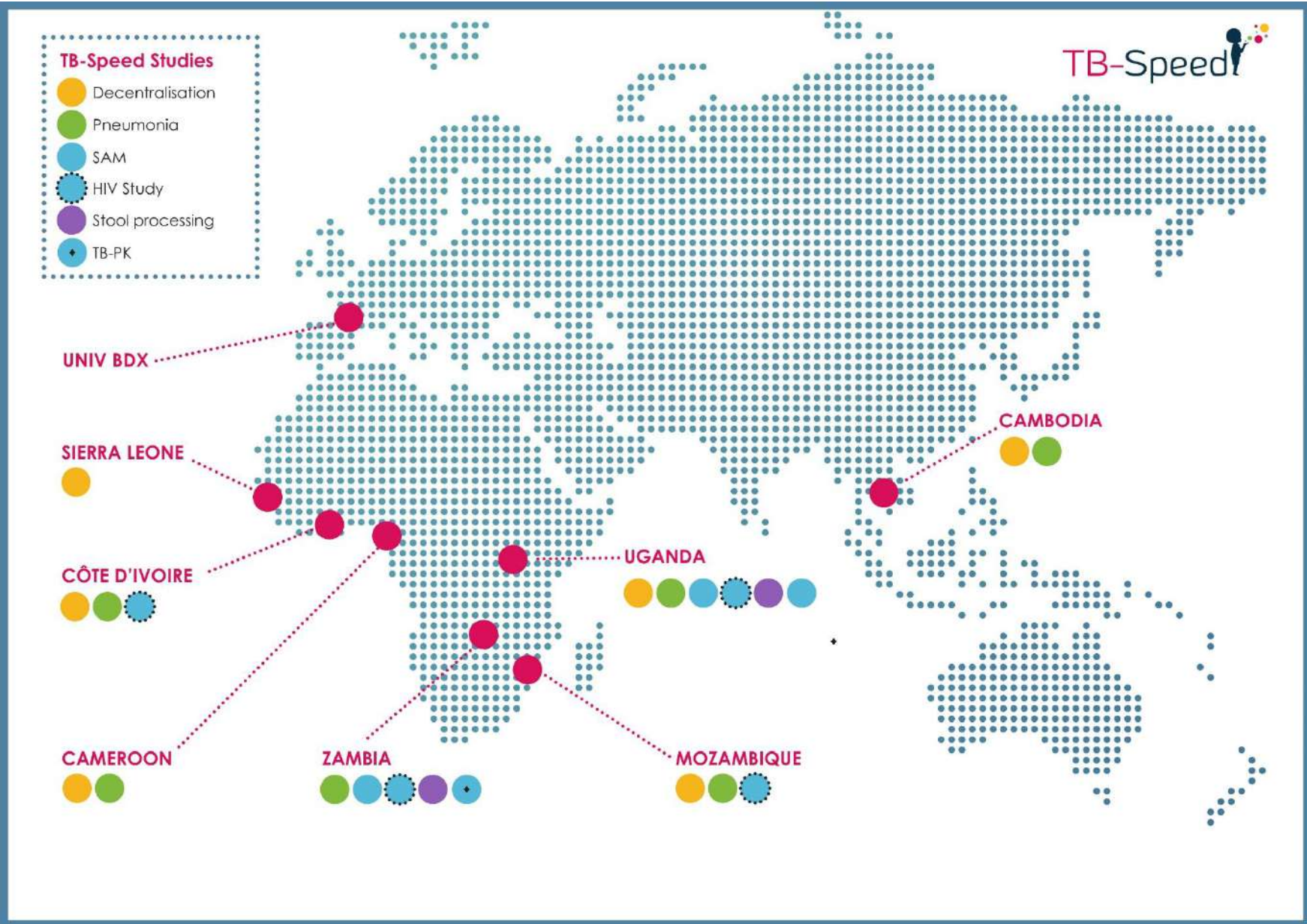
- Financement: Unitaid **14,6 M USD**, L'Initiative **1,5 M €**, ANRS **260 k€**
- Coordination:
 - Scientifique: Université de Bordeaux
 - Ingénierie scientifique: Plateforme Mereva (PACCI-GHiGS)
 - Sponsor : Inserm Pôle de Recherche Clinique
- Objectif: contribuer à réduire la mortalité due à la tuberculose pédiatrique en améliorant le diagnostic par 2 approches



**DÉCENTRALISATION
DU DIAGNOSTIC DE LA
TUBERCULOSE AU
NIVEAU DU DISTRICT**

**DÉTECTION SYSTÉMATIQUE
DE LA TUBERCULOSE CHEZ
LES ENFANTS
VULNÉRABLES:
VIH, MALNUTRITION,
PNEUMONIES**

Pays de mise en œuvre des recherches TB-Speed



Une stratégie innovante de diagnostic microbiologique

Aspirations nasopharyngées (ANP) & échantillons de selles



NPA



Selles

Tests moléculaires de détection de la TB Xpert MTB/RIF Ultra



GeneXpert G1 Edge

Fonctionne sur batterie
Utilisable par infirmiers
dans les services

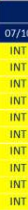


GeneXpert G4

Laboratoires
hospitaliers

Maintenant recommandé par l'OMS (2020)

- (Oliwa, Lancet Resp Med, 2017)

TB Incidence Rate	Country	Hospital	period (5-week intervals)																	
			20/03	24/04	29/05	03/07	07/08	11/09	16/10	20/11	25/12	29/01	04/03		07/10	11/11	16/12	20/01	24/02	
High	UG	Jinja	CT	INT	INT	INT	INT	INT	INT	INT	INT	INT	INT		INT	INT	INT	INT	INT	
Very high	KH	C. Cham	CT	CT	INT	INT	INT	INT	INT	INT	INT	INT	INT		INT	INT	INT	INT	INT	INT
High	CI	Treichville	CT	CT	CT	INT	INT	INT	INT	INT	INT	INT	INT		INT	INT	INT	INT	INT	INT
Very high	ZM	Ndola	CT	CT	CT	CT	INT	INT	INT	INT	INT	INT	INT		INT	INT	INT	INT	INT	INT
High	CM	B. Assi	CT	CT	CT	CT	CT	INT	INT	INT	INT	INT	INT		INT	INT	INT	INT	INT	INT
Very high	MZ	Central	CT	CT	CT	CT	CT	CT	INT	INT	INT	INT	INT		INT	INT	INT	INT	INT	INT
High	CI	Cocody	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	INT	INT	INT	INT		INT	INT	INT	INT	INT	INT
Very high	ZM	Lusaka	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	INT	INT	INT	INT		INT	INT	INT	INT	INT	INT
High	UG	Mulago	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	INT	INT		INT	INT	INT	INT	INT	INT
Very high	KH	Taleo	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	INT		INT	INT	INT	INT	INT	INT
High	UG	Holy Inn.	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT		INT	INT	INT	INT	INT	INT
Very high	KH	NNP	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT		CT	INT	INT	INT	INT	INT
High	CM	CME/FCB	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT		CT	CT	INT	INT	INT	INT
Very high	MZ	J.Macamo	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT		CT	CT	CT	CT	INT	INT
High	CI	Angré	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT		CT	CT	CT	CT	CT	INT
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			12	13	14	15	16

TB-Speed Pneumonia - groupes contrôle et intervention

GROUPE CONTROLE

Soins standards OMS

Hospitalisation

Antibiotiques IV

Oxygénothérapie si nécessaire

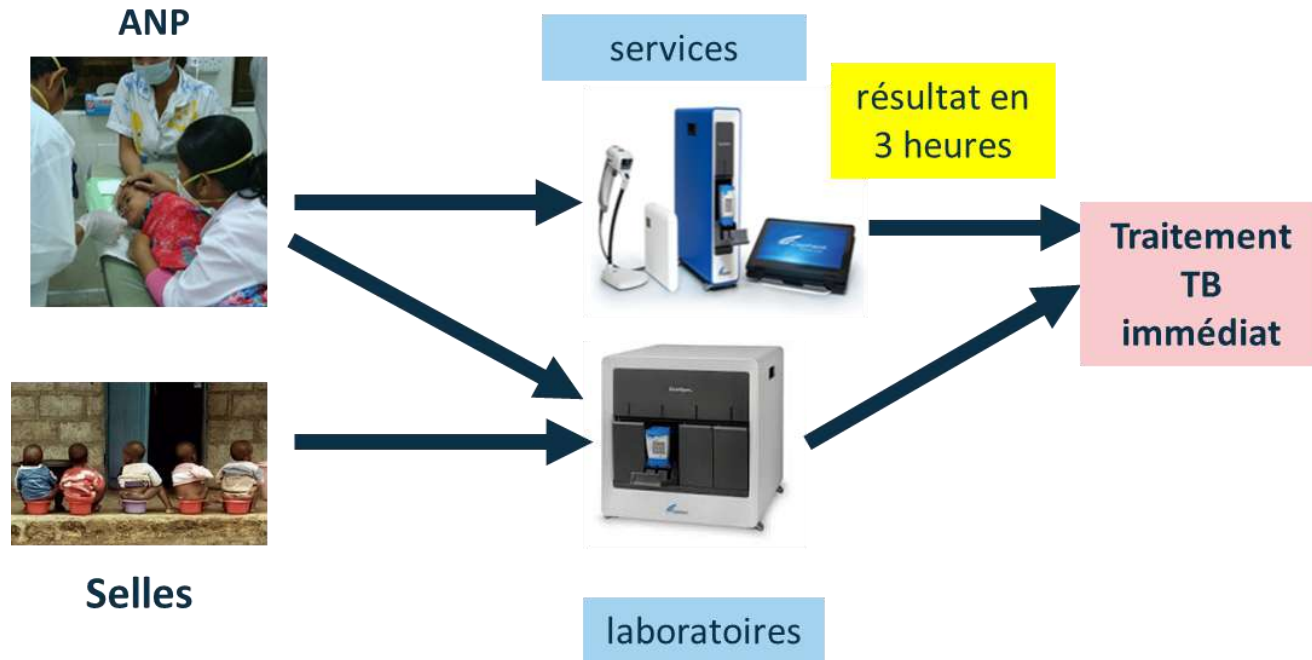
Traitement antirétroviral (VIH)

Alimentation thérapeutique
(Malnutrition aiguë sévère)

GROUPE INTERVENTION

Soins standards OMS +

Stratégie TB-Speed



Enfants inclus et impact de l'intervention sur la mortalité

- 2570 enfants <5 ans avec pneumonie sévère
 - Age médian : 11 [IQR : 5-20] mois
 - Malnutrition aiguë sévère : 538 (21%)
 - Infection à VIH : 131 (5%)
 - 1169 dans le groupe intervention

Effect of systematic tuberculosis detection on mortality in young children with severe pneumonia in countries with high incidence of tuberculosis: a stepped-wedge cluster-randomised trial



Olivier Marcy, Eric Wobudeya, Hélène Font, Aurélie Vessière, Chishala Chabala, Celso Khosa, Jean-Voisin Taguegue, Raoul Moh, Juliet Mwanga-Amampaire, Manon Lounnas, Veronica Mulenga, Sandra Mavale, Josina Chilundo, Dalila Rego, Bwendo Nduna, Perfect Shankalala, Uzima Chirwa, Agathe De Lauzanne, Bunnet Dim, Emeline Tioqovo Ngouana, Madeleine Falquet Amorissani, Lassina Cisse, Flore Amon Tanoh Dick, Eric A Komona, Sylvie Kwedi Nolina, Gerald Businge, Naame Natukunda, Saniata Combe, Prossy Mbekeka, Ang Kim, Chanritha Kheang, Sokha Pol, Elizabeth Maleche-Obimbo, James A Seddon, Tan Eang Mao, Stephen M Graham, Christophe Delacourt, Laurence Borand, Maryline Bonnet, for the TB-Speed Pneumonia Study Group*

Lancet Infect Dis 2022

- Faisabilité de la stratégie TB-Speed
 - 1140 (98%) d'ANP collectées
 - 942 (81%) de selles collectées

	Contrôle (N=1401)	Intervention (N=1169)	aOR ou HR (95%CI) (réf. contrôle)	Valeur P
Décès	110 (7.9)	90 (7.7)	0.966 (0.585 - 1.600)	0.894
Diagnostic de TB	75 (5.4)	89 (7.6)	1.24 [0.70 ; 2.20]	0.467
TB diagnostic microbiologique	13 (0.9)	25 (2.1)	1.9 [0.61 ; 5.70]	0.279

Données = n (%)

- Pas d'impact de la stratégie sur la mortalité globale à 12 semaines

Résultats chez les enfants atteints ou non de malnutrition aiguë sévère

	Enfants souffrant de malnutrition aiguë sévère		Enfants sans malnutrition aiguë sévère	
	Contrôle (N=240)	Intervention (N=297)	Contrôle (N=1161)	Intervention (N=872)
Décès	57 (23.8)	53 (17.8)	53 (4.6)	38 (4.4)
Diagnostics de TB	36 (15.0)	56 (18.9)	38 (3.3)	32 (3.7)
TB diagnostic microbiologique	3 (1.3)	14 (4.7)	10 (0.9)	11 (1.3)
Délai de traitement antituberculeux (jours)	4 [2, 9] ¹	2 [1, 10] ²	6 [3, 11] ³	2 [1, 6] ⁴

Les données sont exprimées en n (%) ou en médiane [IQR].
¹N=36 ;² N=56,³ N=38,⁴ N=32.

Principes de TB-Speed Decentralisation

- Décentralisation du diagnostic de la tuberculose au niveau des hôpitaux de district et des centres de santé primaire

AU NIVEAU DES PATIENTS

Package diagnostique innovant

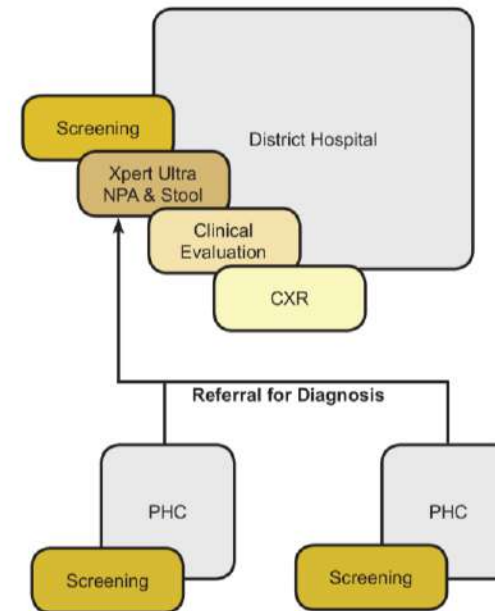
- Screening systématique
- Évaluation clinique
- Microbiologie : Xpert Ultra sur les selles et ANP
- Radiographie digitale avec lecture simplifiée



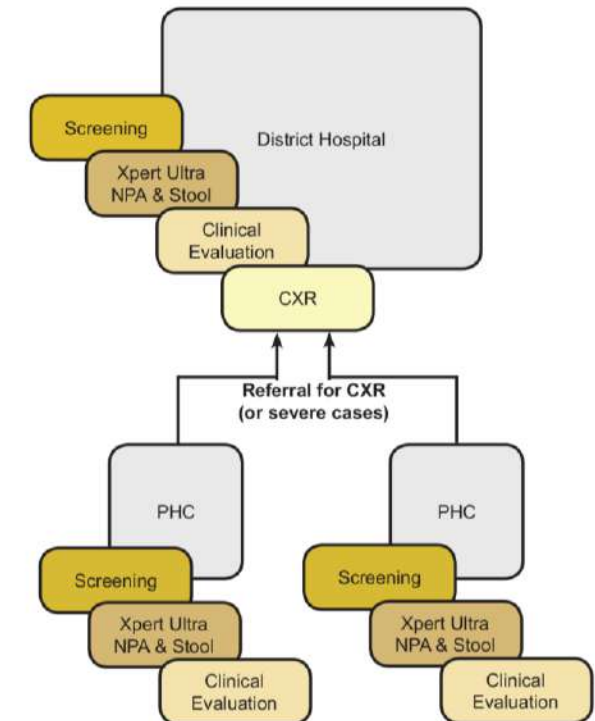
AU NIVEAU DU SYSTÈME DE SANTÉ

Stratégies de décentralisation

Axée sur les HD



Axée sur les CSP



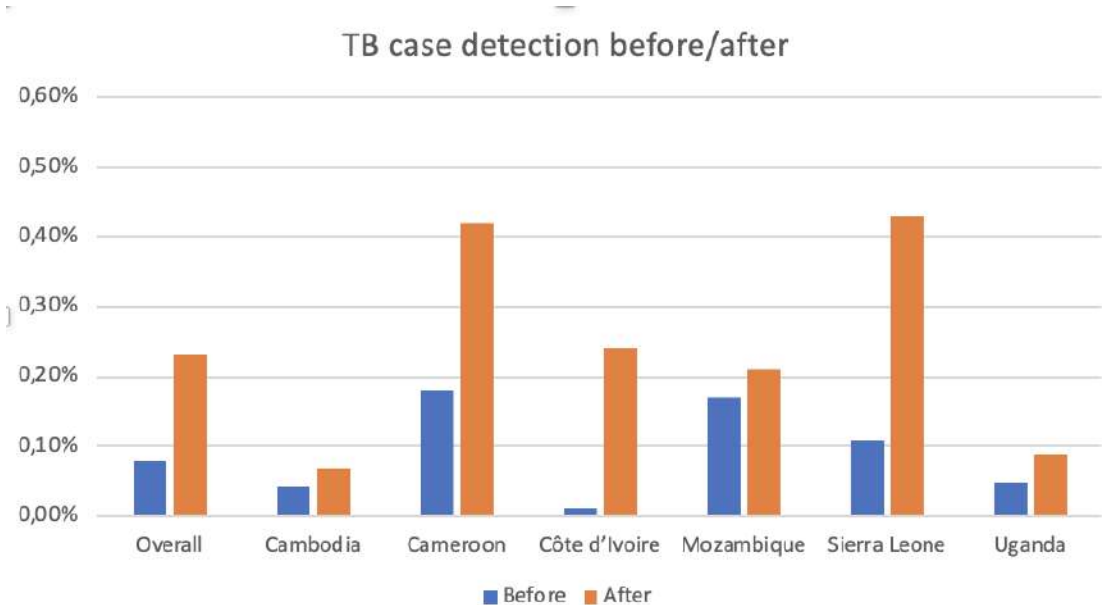
Mise en œuvre du diagnostic décentralisé de la tuberculose chez l'enfant

- Phase d'observation
 - Collecte de données sans soutien ni intervention
- Phase de lancement
 - Fourniture d'équipement
 - Engagement du PNLT, équipes de coordination des études
 - Mise en place des flux et transport des échantillons et patients
 - Formation aux différents modules (labo, clinique, radiographie)
- Phase d'intervention
 - Visites de supervision et soutien structurés
 - Mentorat clinique
 - Contrôle de la qualité de la radiographie
 - Coordination (différentes réunions locales/nationales/internationales)



Effet des stratégies de décentralisation sur la détection des cas

- Phase d'observation
 - 255 512 enfants <15 ans vus en consultation
 - **217 (0,08%) cas de tuberculose détectés**
- Phase d'intervention
 - 180 192 enfants <15 ans vus en consultation
 - **406 (0,23%) cas de tuberculose détectés**
- Détection des cas de TB **x3** (p-value<0.001)



Stratégie	Observation		Intervention		OR (IC 95 %)	Valeur P
	Enfants vus en consultation	Cas de tuberculose	Enfants vus en consultation	Cas de tuberculose		
Axée sur les HD	122,570	80 (0.07)	86,186	302 (0.35)	4.07 (1.86, 8.90)	<0.001
Axée sur les CSP	132,942	137 (0.10)	94,006	104 (0.11)	2.13 (1.01, 4.48)	0.047

Cascade du dépistage et du diagnostic de la tuberculose - phase d'intervention

	Stratégie axée sur l'HD	Stratégie axée sur les CSP	Valeur P
	N (%*)	N (%*)	
Enfants vus en consultation	86186	94006	
Enfants screenés pour la TB	70 454 (82)	78940 (84)	0.344
TB présomptives	1 875 (2.7)	1957 (2.5)	0.604
Diagnostics de TB	302 (0.35)	104 (0.11)	0.0010

**Dénominateur: enfants vus en consultation*

Acceptabilité - Expérience et perceptions des agents de santé

Entretiens individuels avec n=130 (19 en Côte d'Ivoire), âge médian 36 ans, 52% infirmières, 72% CSP

- Pour l'**ANP**, je l'ai déjà fait une fois et je peux dire que c'est une chose désagréable, honnêtement. C'est désagréable de devoir tenir un enfant, d'envoyer les tubes dans les narines et de le faire devant la mère (...) J'ai juste eu pitié de l'enfant mais je devais faire l'examen, je devais rester professionnelle et c'était aussi pour son bien" (*Cameroun, PHC, infirmière*).
- Je me sens plus confiant. J'y consacre beaucoup de temps. Après la formation, j'ai acquis plus de connaissances pour aller plus loin dans l'**évaluation clinique des** enfants présumés tuberculeux afin de déterminer si l'enfant est atteint ou non. (*Ouganda, PHC, agent clinique*)
- Après avoir reçu une formation sur la façon de lire les **radiographies pulmonaires**, nous avons pensé que c'était un miracle. Le premier résultat de radiographie pulmonaire que j'ai lu était négatif. C'est moi qui l'ai lue et lorsque l'équipe est venue pour la supervision, elle a dit que c'était vrai et j'étais très heureuse. J'ai acquis une certaine expérience dans la lecture des radiographies pulmonaires, même si cela présente quelques difficultés (*Ouganda, PHC, infirmière*).

COÛTS EFFICACITÉ DE L'INTERVENTION EN CÔTE D'IVOIRE – 2021 US\$

Stratégie	Stratégie axée sur HD	Stratégie axée sur SP
Coût par enfant traité pour la TB	173 (122 - 223)	381 (320 - 450)
Coût par année de vie sauvée	48 (39-56)	80 (68-92)
ICER (US\$/ DALY)	111	186

- Comparaison des stratégies de decentralization TB-Speed avec le standard de soin (SOC)
 - Ratio de coût-efficacité incrémental (ICER)
- Stratégie axée sur les HD est coût-efficace par rapport au SOC
 - *Seuil de coût-efficacité = 2 970 US\$ (=0.5 x PIB par habitant)*
 - *Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) < Seuil*
- Stratégie axée sur les CSP est plus coûteuse et moins efficace que celle axée sur les HD



Conclusion

Dépistage systématique de la TB chez les enfants ayant une pneumonie sévère

- Pas de réduction de la mortalité globale chez les enfants avec pneumonie sévère
- Taux élevés de diagnostic microbiologique et de mise sous traitement sont en faveur d'une utilisation plus systématique de l'Ultra, notamment chez les enfants malnutris
- Changement de paradigme nécessaire : tuberculose = cause de pneumonie

Décentralisation du diagnostic TB pédiatrique

- Faisable et acceptable en HD et CSP avec renforcement des capacités et assistance techniques aux sites
- La stratégie axée sur l'HD est coût efficace pour augmenter la détection des cas (axé sur HD > axé sur CSP)

Restitution des résultats et passage à l'échelle

- Résultats préliminaires partagés et intégrés dans les recommandations OMS 2022
- Résultats détaillés partagés et discutés avec les PNLT des 7 pays (Maputo, Juin 2022)
- Discussions en cours pour une inclusion dans les Plans Stratégiques Nationaux et les manuels opérationnels en vue d'un passage à échelle.

In memoriam - Pr. Laurence Adonis-Koffy



1966-2020

Chef de service de pédiatrie

CHU de Yopougon

Investigatrice principale de TB-Speed CI

TB-Speed

A research project to strengthen paediatric tuberculosis services for enhanced early detection

The TB-Speed project is made possible thanks to the funding of Unitaïd and the L'Initiative - Expertise France



Sponsor of the research studies



This project benefits from the support of



CONSORTIUM MEMBERS



UNIVERSITE DE BORDEAUX
France . www.u-bordeaux.fr



IRD - INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT
France - Cameroon . www.ird.fr



MAKERERE UNIVERSITY - JOHNS HOPKINS UNIVERSITY RESEARCH - MUJHU
Uganda . www.mujhu.org



INSTITUT PASTEUR DU CAMBODGE
Cambodia . www.pasteur.kh.org



PAC-CI
Côte d'Ivoire . www.pasteur.kh.org



INSTITUTO NACIONAL DE SAUDE
Mozambique . www.ins.gov.mz



SOLTHIS - SOLIDARITE THERAPEUTIQUE ET INITIATIVES POUR LA SANTE
France - Sierra Leone . www.solthis.org



UNIVERSITY OF ZAMBIA
Zambia . www.unza.zm

TECHNICAL PARTNERS



ADERA
France . www.adera.fr



EPICENTRE
Mbarara - Uganda . www.epicentre.msf.org



MSF LOGISTIQUE
France . www.msflogistique.org



TeAM/SPI
France . www.team4health.org



CAMTech
France . www.camtechuganda.org



UNIVERSITY OF SHEFFIELD
United Kingdom . www.sheffield.ac.uk



COUNTRY PARTNERS

Ministries of Health of Cambodia, Cameroon, Côte d'Ivoire, Mozambique, Sierra Leone, Uganda, Zambia.



National TB programs and national research institutions.



National hospitals