



Améliorer le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant - l'exemple du projet TB-Speed

5 juin 2023, Paris

une facilité mise en œuvre par



Améliorer le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant grâce à des services décentralisés et à des approches spécifiques pour les enfants vulnérables

Olivier Marcy, MD, DR IRD
IRD EMR271, Inserm U1219, Université de Bordeaux

Journée scientifique Expertise France
Paris, 5 juin 2023



Fardeau de la tuberculose de l'enfant et défis diagnostiques



1 090 000
NEW TUBERCULOSIS CASES
IN CHILDREN IN 2020



400 000
TB CASES IN CHILDREN WERE
NOTIFIED TO WHO IN 2020



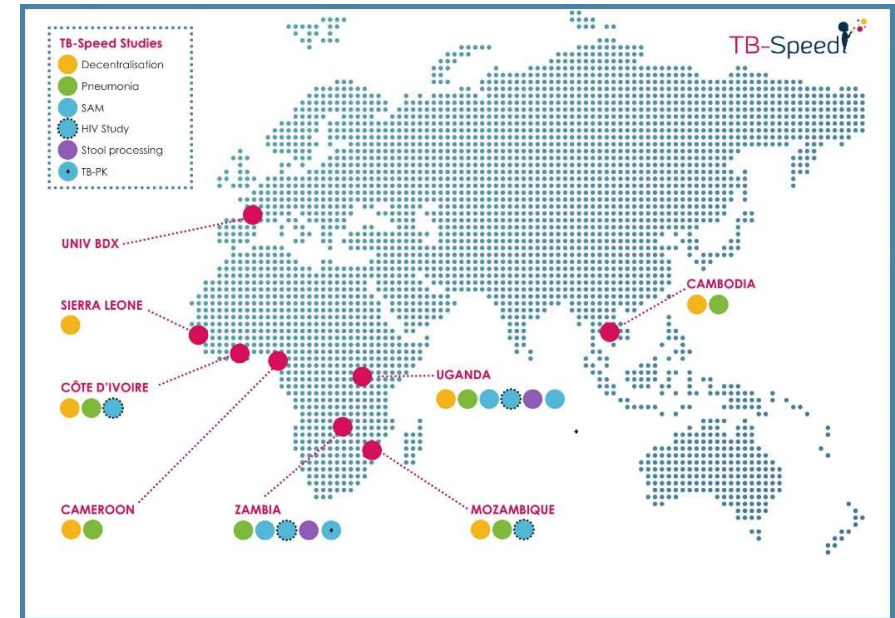
226 000
CHILDREN DIED BECAUSE
OF TUBERCULOSIS IN 2020

- >96% des enfants décédés n'ont pas reçu de traitement car non diagnostiqués
- Défis du diagnostic de la tuberculose chez l'enfant
 - Maladie paucibacillaire
 - Difficulté à expectorer et prélever des échantillons respiratoires
 - Manque d'outils diagnostiques et de collecte d'échantillons efficaces, abordables et faisables
 - Pas de détection systématique de la tuberculose chez les enfants très vulnérables
 - Absence de radiographie de bonne qualité
 - Pas de diagnostic de la tuberculose chez l'enfant au centre de santé primaire (CSP) et à l'hôpital de district (HD).

(OMS, rapport mondial 2021 ; Dodd, Lancet Respir Med, 2017 ; Wobudeya, Pathogens, 2022)

TB-Speed

- **2017-2022**
- Financement : Unitaid, L'Initiative, ANRS-MIE
- 7 pays
- Objectif global: Contribuer à la réduction de la mortalité due à la tuberculose chez les enfants grâce à un meilleur diagnostic
- Résultat attendu (outcome)
 - Stratégie faisable et efficace utilisant des outils de diagnostic innovants et une approches décentralisées pour améliorer le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant
 - Elaborée et disponible pour être mise en œuvre dans des pays de forte incidence de tuberculose.



2 grands axes de recherche



- Travaux supplémentaires sur la collecte et l'analyse d'échantillons microbiologiques, et en économie de la santé

Stratégie de diagnostic microbiologique TB-Speed

Aspirations nasopharyngés (NPA) & échantillons de selles



NPA



Selles
Haute faisabilité
et bonnes performances
diagnostiques
avec Xpert MTB/RIF

Maintenant recommandé par l'OMS (2020)

Tests moléculaires en utilisant Xpert MTB/RIF Ultra



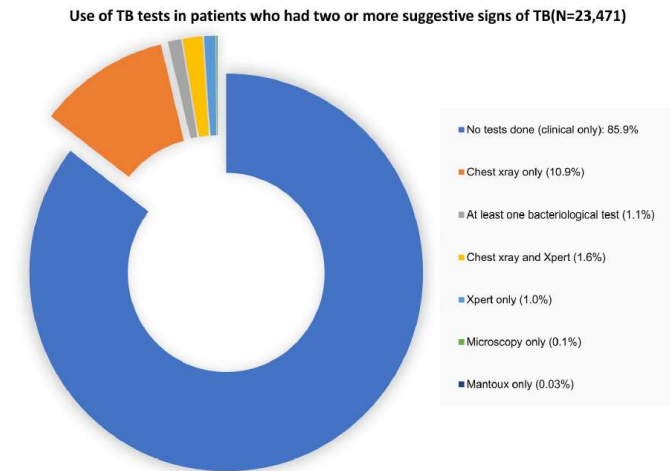
G1 Edge
Fonctionnement sur
batterie
Utilisable par infirmiers



GeneXpert
standard
Laboratoires
hospitaliers

Décentralisation des services de lutte contre la tuberculose

- La plupart des enfants n'ont pas accès au diagnostic
 - TB pédiatrique est centralisée au niveau tertiaire des soins
 - Services locaux adaptés aux adultes et non aux enfants
 - Manque d'outils, d'expérience, de compétences et de confiance pour initier le traitement de la tuberculose aux niveaux CSP et HD
- Décentraliser les services de lutte contre la TB pédiatrique
 - Recommandé par l'OMS en mars 2022 (*recommandation conditionnelle, preuves de très faible certitude*)
 - Manque de données sur ce qu'il faut décentraliser, où et comment
- **TB-Speed Decentralisation**
 - **Évaluer la faisabilité et l'effet de la décentralisation sur la détection des cas**
 - Recherche opérationnelle et de mise en œuvre
 - Étude transversale avant et après + **cohorte** imbriquée



Kenya : 86% des 23471 enfants avec une tuberculose présumée n'ont eu aucun autre test que l'évaluation clinique dans 13 hôpitaux publics.

(J. Oliwa, PLoS ONE 2019)

TB-Speed Decentralisation - intervention

- 12 districts dans 6 pays (Cameroun, Côte d'Ivoire, Mozambique, Sierra Leone, Ouganda)
 - 12 hôpitaux de district (HD) et 47 centres de santé primaire (CSP) randomisés selon 2 stratégies

AU NIVEAU DU PATIENT

Paquet de diagnostic complet de la tuberculose chez l'enfant

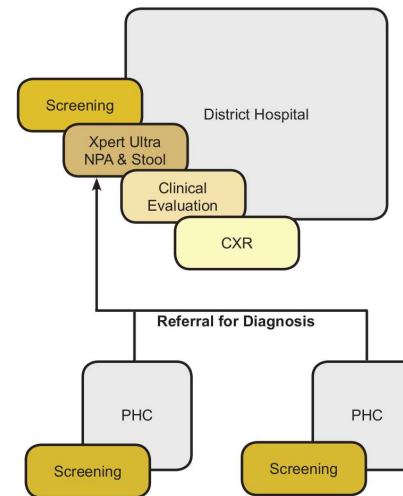
- Dépistage systématique
- Évaluation clinique
- Diagnostic microbiologique : Xpert Ultra sur les selles et ANP
- Optimisation de la lecture des radiographies du thorax (numérisation, formation et assurance qualité)



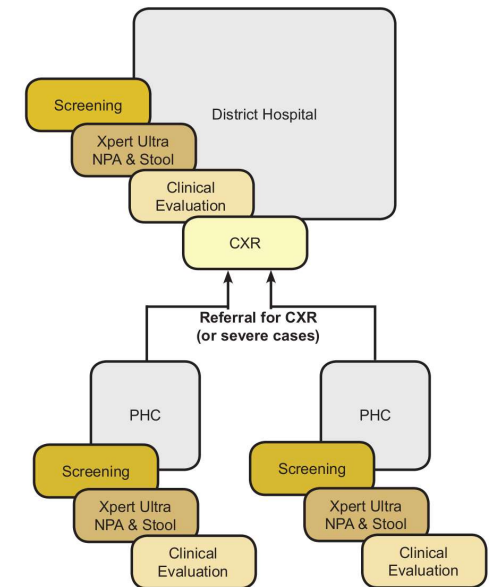
AU NIVEAU DU SYSTÈME DE SANTÉ

Stratégies de décentralisation

Stratégie axée sur l'HD



Stratégie axée sur les CSP



TB-Speed Decentralisation

Cascade de dépistage et diagnostic

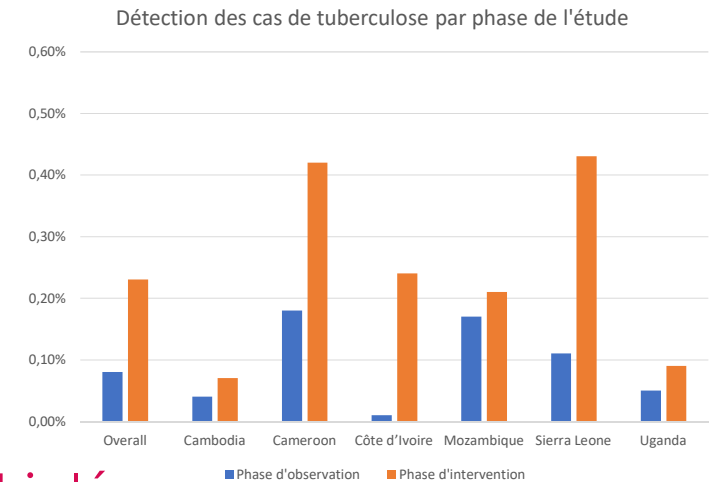
Phase d'intervention

Enfants	Districts axés sur l'HD	Districts axés sur les CSP	P-value
	N (%*)	N (%*)	
Vus en consultation externe	86186	94006	
Dépistés pour la tuberculose	70454 (82)	78940 (84)	0.344
Tuberculoses présumées	1875 (2.7)	1957 (2.5)	0.604
Tuberculoses diagnostiquées	302 (0.35)	104 (0.11)	0.0010

TB-Speed Decentralisation

Impact de l'intervention sur la détection des cas de tuberculose

- Phase d'observation
 - 255512 enfants consultants <15 ans
 - **217 cas de tuberculose (0,08%)**
- Phase d'intervention
 - 180192 enfants consultants <15 ans
 - **406 cas de tuberculose (0,23%)**



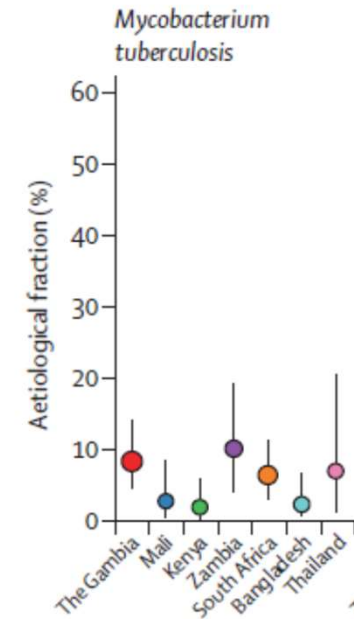
- Le nombre de cas de tuberculose détectés a presque triplé
- Augmentation du nombre de cas dans la stratégie axé sur l'HD > axé sur les SSP

	Phase d'observation n (%)		Phase d'intervention n (%)		OR (95% CI)	Valeur P
	Enfants	Cas de TB	Enfants	Cas de TB		
Dans l'ensemble	255512	217 (0.08)	180192	406 (0.23)	2.98 (1.67, 5.30)	<0.001*
Stratégie axée sur l'HD	122570	80 (0.07)	86186	302 (0.35)	4.07 (1.86, 8.90)	<0.001**
Stratégie axée sur les	132942	137 (0.10)	94006	104 (0.11)	2.13 (1.01, 4.48)	0.047***

Améliorer le diagnostic de la tuberculose chez les enfants vulnérables

Enfants atteints de pneumonie grave

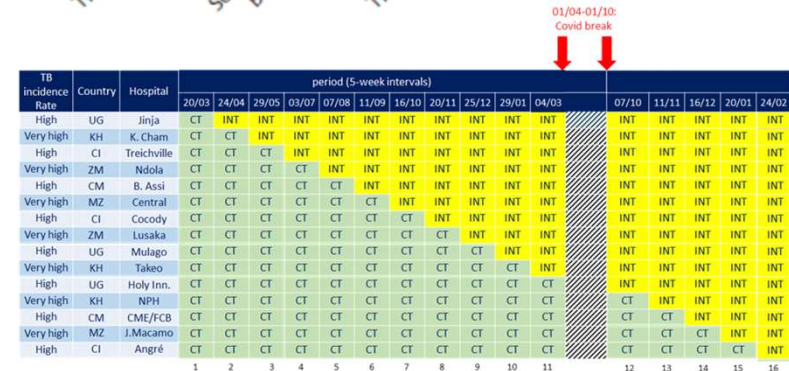
- Données croissantes sur la fréquence de la TB chez les enfants atteints de pneumonie
 - Jusqu'à 23 % de TB chez les enfants atteints de pneumonie
 - 5,9 % de pneumonies graves dues à TB
 - Symptômes respiratoires le plus souvent aigus
- Diagnostic de la TB chez les enfants avec pneumonie
 - Envisagé uniquement en cas de symptômes prolongés, d'échec des antibiotiques ou d'exposition à la TB (OMS).
 - Diagnostic souvent manqué ou retardé



Étiologie MTB chez les enfants avec pneumonie grave PERCH

TB-Speed Pneumonia

- Évaluer l'effet sur la mortalité à 12 semaines de la détection systématique de la tuberculose à l'aide du Xpert MTB/RIF Ultra sur les aspirations nasopharyngées (ANP) et les selles.
- Essai pragmatique randomisé en grappes en stepped-wedge (6 pays, 15 hôpitaux)



(Oliwa, Lancet Respir Med, 2015 ; PERCH study group, Lancet, 2019)

TB-Speed Pneumonia - Contrôle et intervention

Enfants <5 ans

Pneumonie grave selon la définition de l'OMS

Contrôle Standard de soin (SDS) OMS

- HOSPITALISATION
- Antibiotiques IV
- **Oxygénothérapie** si nécessaire
- Accès à
 - TARV si infecté par le VIH
 - Alimentation thérapeutique en cas de malnutrition aiguë

Intervention SDS OMS + Ultra sur ANP et selles

NPA



In wards or
hospital labs

TB lab



Result in
3 hours

Immediate
TB Tx

TB-Speed Pneumonia - principaux résultats

- 2570 enfants de moins de 5 ans atteints d'une pneumonie définie par l'OMS
 - Âge médian : 11 [IQR : 5-20] mois
 - Malnutrition aiguë sévère : 538 (21%)
 - Infection par le VIH : 131 (5%)
 - 1169 dans le groupe d'intervention
- Faisabilité de la stratégie d'essai
 - 1140 (98%) ANP collecté
 - 942 (81%) de selles collectées

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, Hâène Font, Aurélie Vessière, Chishala Chabala, Celso Khosa, Jean-Voisin Taguebue, Raoul Moh, Juliet Mwangi-Amumpaire, Manon Lounnas, Veronica Mulenga, Sandra Mavole, Josina Chilundo, Dalila Rego, Bwendo Nduna, Perfect Sharikalala, Uzima Chirwa, Agathe De Lauzanne, Bunnet Dim, Emeline Tiogouo Ngouana, Madeleine Folquet Amorrissani, Lassina Cisse, Flore Amon Tanoh Dick, Eric A Komena, Sylvie Kwedi Nalwa, Gerald Businge, Naome Natukunda, Saniata Cumbe, Prossy Mbekeka, Ang Kim, Chanrithea 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

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

- **Pas d'effet des tests Xpert systématiques sur la mortalité globale à 12 semaines**

TB-Speed Pneumonia - résultats chez les enfants malnutris

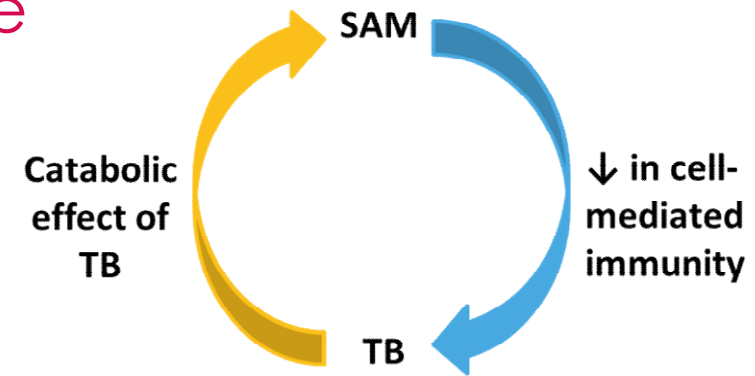
	Enfants souffrant de malnutrition aiguë sévère		Enfants ne souffrant pas de malnutrition aiguë sévère	
	Contrôle (N=240)	Intervention (N=297)	Contrôle (N=1161)	Intervention (N=872)
Décès	57 (23.8)	53 (17.8)	53 (4.6)	38 (4.4)
Tuberculose (TB) diagnostiquée	36 (15.0)	56 (18.9)	38 (3.3)	32 (3.7)
TB confirmée microbiologiquement	3 (1.3)	14 (4.7)	10 (0.9)	11 (1.3)
Délai d'initiation du traitement TB (jours)	4 [2, 9] ¹	2 [1, 10] ²	6 [3, 11] ³	2 [1, 6] ⁴

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

Améliorer le diagnostic de la tuberculose chez les enfants vulnérables

Enfants souffrant de malnutrition aiguë sévère

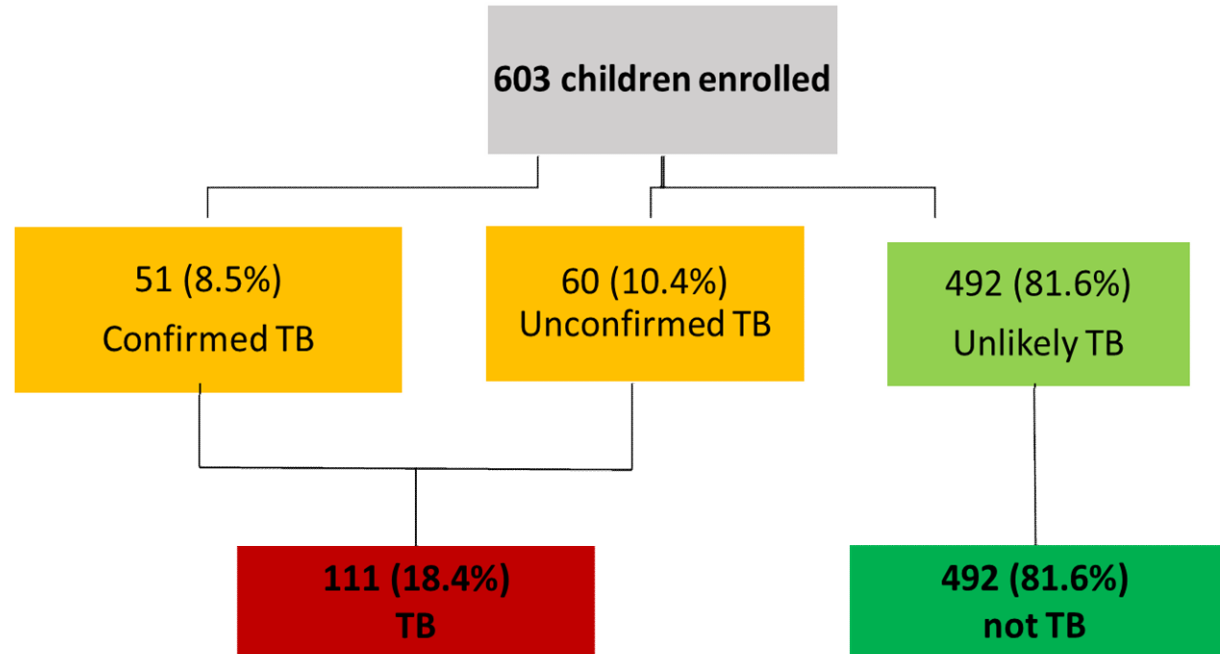
- Groupe à risque pour la TB et des issues défavorables de traitement de la TB
 - Risque élevé de mortalité chez les enfants atteints de MAS et de tuberculose
- Le diagnostic de la tuberculose est difficile à établir chez les enfants atteints de MAS
 - Caractéristiques cliniques et radiologiques sont peu spécifiques
 - Possiblement asymptomatiques tout en étant atteints de tuberculose.
- Des outils spécifiques d'aide à la décision clinique sont nécessaires à l'instauration rapide d'un traitement antituberculeux chez les enfants atteints de MAS
- **TB-Speed SAM**
 - Développer un score et un algorithme de décision thérapeutique (ADT) pour la TB chez les enfants atteints de MAS
 - Cohorte diagnostique prospective en Ouganda et en Zambie



Adapted from WHO, 2022

TB-Speed SAM - caractéristiques à l'inclusion et prévalence de la TB

	Total (N=603)
Âge (mois)	15.0 [11.0, 20.0]
Sexe - Féminin	258 (42.8)
Infectés par le VIH	65 (10.8)
Contact avec un cas TBe	20 (3.3)
Toux >2 semaines	101 (16.7)
Fièvre >2 semaines	72 (11.9)
Radiographie évocatrices de TB	264 (43.8)



Prévalence de la tuberculose

	n/N	%	95%CI	TB confirmée
Totale	111/603	18.4	15.5 - 21.7	50 (45.0)
Ouganda	53/335	15.8	12.3 - 20.1	34 (60.7)
Zambie	58/268	21.6	17.1 - 27.0	17 (29.3)

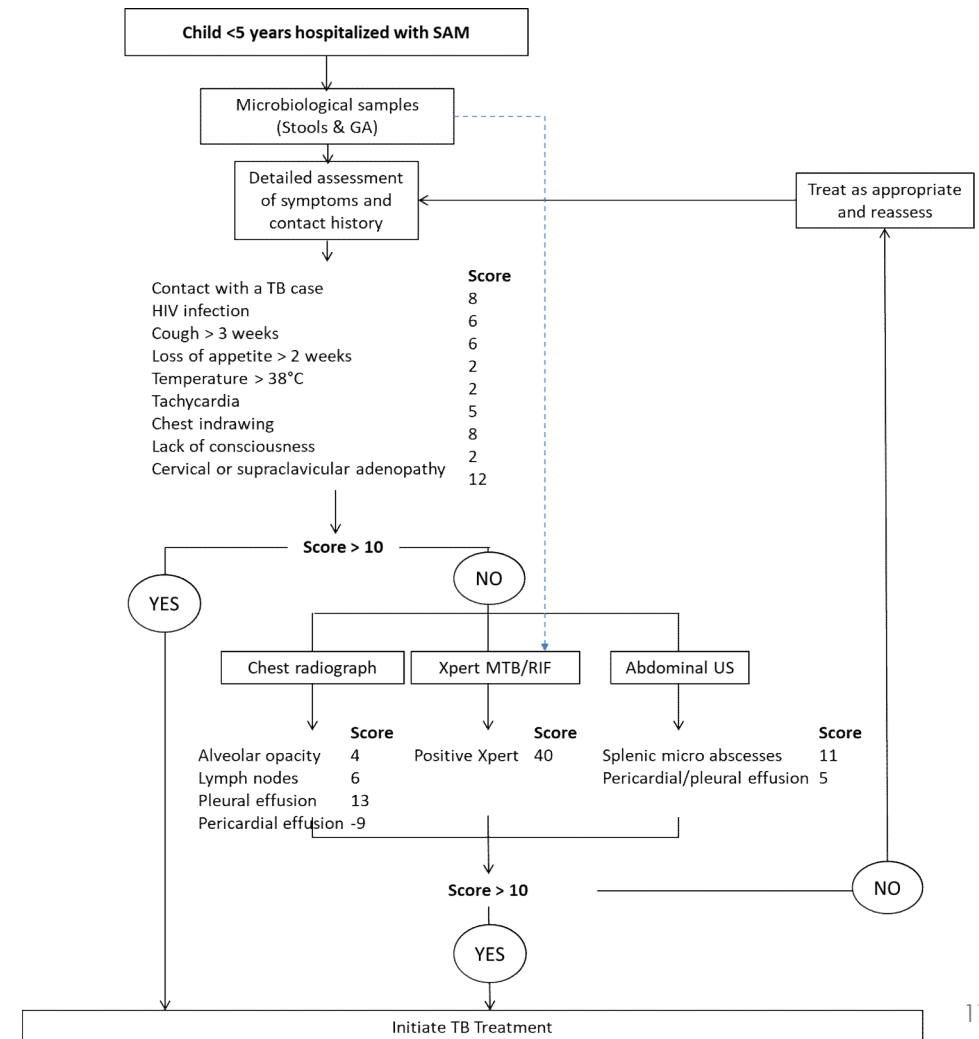
Tests diagnostiques

Xpert Ultra sur ANP, selles, crachats
 Evaluation cliniques
 CXR et échographie abdominale
 CRP, MLR, Quantiferon

Décision diagnostique par les cliniciens

Score et algorithme TB-Speed SAM (Se=86% ; Sp=77%)

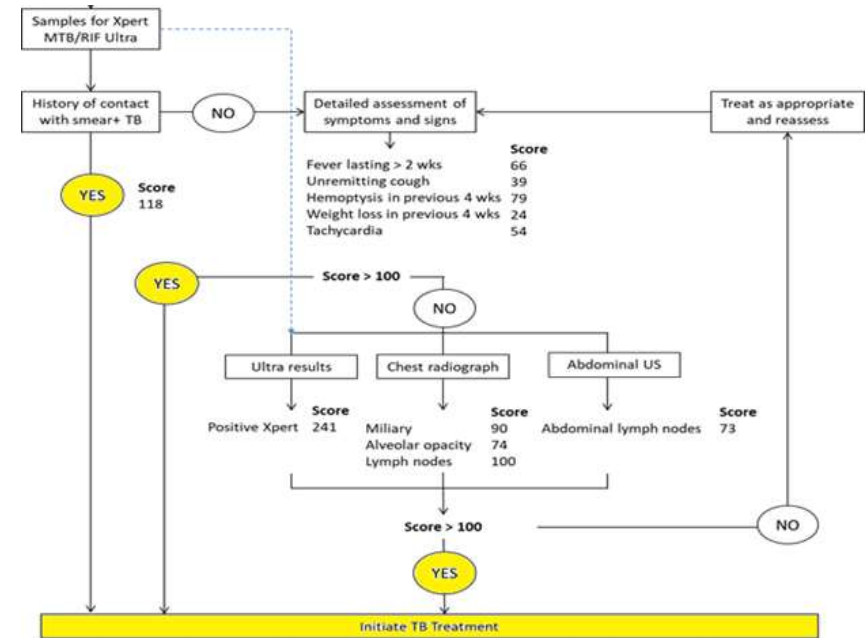
Facteurs prédictifs	Score
Test Xpert positif	+40
Contact avec un cas de tuberculose adulte	+8
Infection par le VIH	+6
Toux > 3 semaines	+6
Perte d'appétit > 2 semaines	+2
Température > 38	+2
Tachycardie	+5
Dessin de la poitrine	+8
Manque de conscience	+2
Adénopathie cervicale ou supraclaviculaire	+12
CXR opacité alvéolaire	+4
CXR lymphadénopathie hilare/médiastinale	+6
CXR épanchement pleural	+13
CXR épanchement péricardique	-9
Micro-abcès spléniques AUS	+11
AUS effusion péricardique/pleurale	+5



Améliorer le diagnostic de la tuberculose chez les enfants vulnérables

Enfants vivant avec le VIH

- TB = principale cause de décès chez les EVVIH
- Dépistage mais pas d'approche diagnostique spécifique recommandée chez les EVVIH
 - Le diagnostic de la tuberculose est plus difficile chez les EVVIH en raison de l'immunodéficience.
- Algorithme PAANTHER
 - Vise à standardiser le diagnostic et raccourcir le délai de prise de décision thérapeutique TB chez les EVVIH
 - Burkina Faso, Cameroun, Cambodge et Vietnam (2011-14)
 - Sensibilité : 88,6 %, spécificité : 61,2 %.
- **TB-Speed HIV**
 - Validation externe de l'algorithme PAANTHER
 - Pour évaluer la faisabilité, les cas manqués par le score (VPN) et surdiagnostiqués (VPP)



Exam/assessment	Features/items	Points
Contact history	History of contact with a smear + TB case	118
Symptoms	Fever lasting > 2 weeks	66
	Unremitting cough	39
	Hemoptysis in previous 4 weeks	79
	Weight loss in previous 4 weeks	24
Clinical signs	Tachyardia	54
Xpert MTB/RIF Ultra	Positive Xpert MTB/RIF Ultra result	241
Chest radiography	Miliary	90
	Alveolar opacity	74
	Lymph nodes	100
Abdominal ultrasound	Abdominal lymph nodes	73

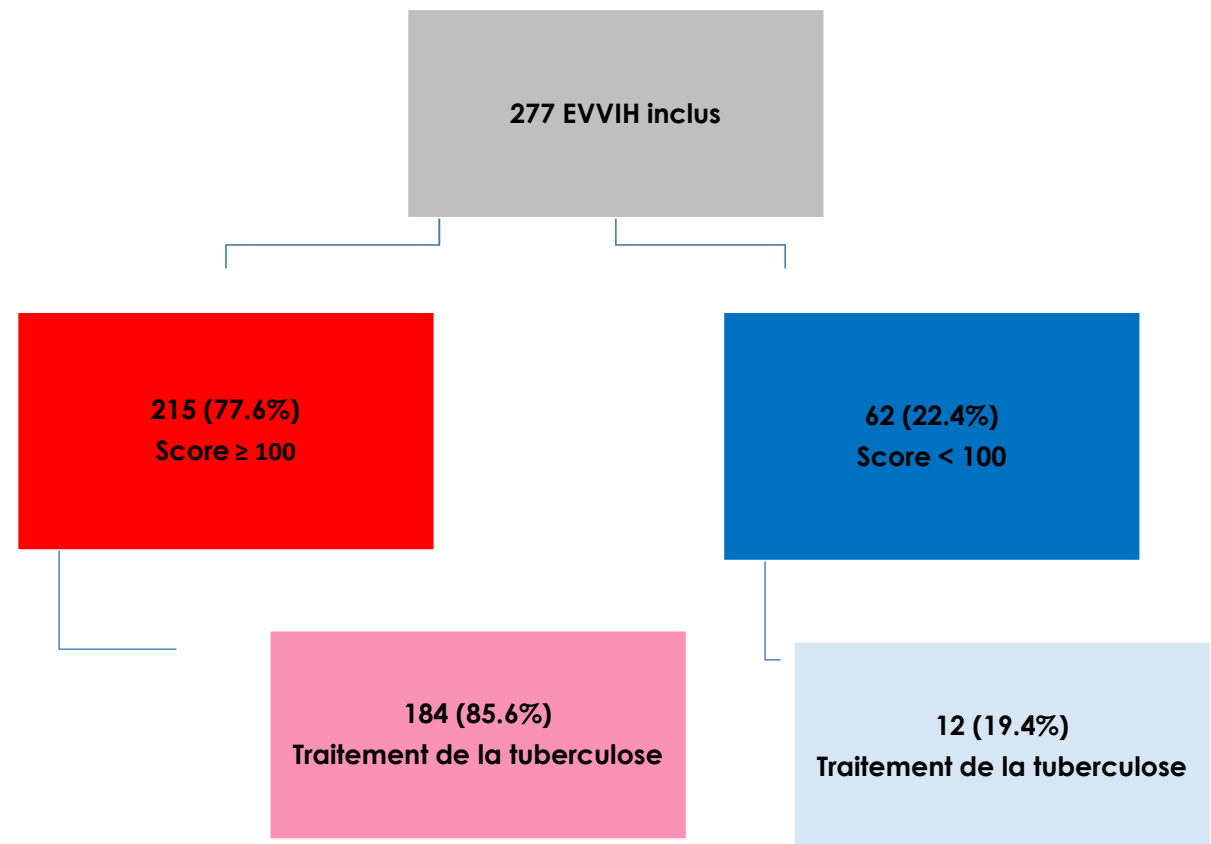
TB-Speed HIV - caractéristiques à l'inclusion, score et traitement TB

	Dans l'ensemble (N=277)
Âge (années)	5.2 [2.0, 10.0]
Sexe - Féminin	142 (51.3)
Z score poids pour âge < -2SD	106 (38.3%)
CD4 (%)	21.0 [11.0, 29.9]
TARV	196 (70.8%)
Toux prolongée > 2 semaines	172 (62.1%)
Fièvre prolongée > 2 semaines	90 (32.5%)
Radiologie évocatrice de TB	189 (68.2%)

Tests diagnostiques

Xpert Ultra effectué sur ANP, selles, crachats
Antécédents de contact et caractéristiques cliniques
CXR et échographie abdominale
CRP, MLR

**Décision diagnostique = score
PAANTHER/ADT**



TB-Speed HIV - Faisabilité et performance de l'algorithme

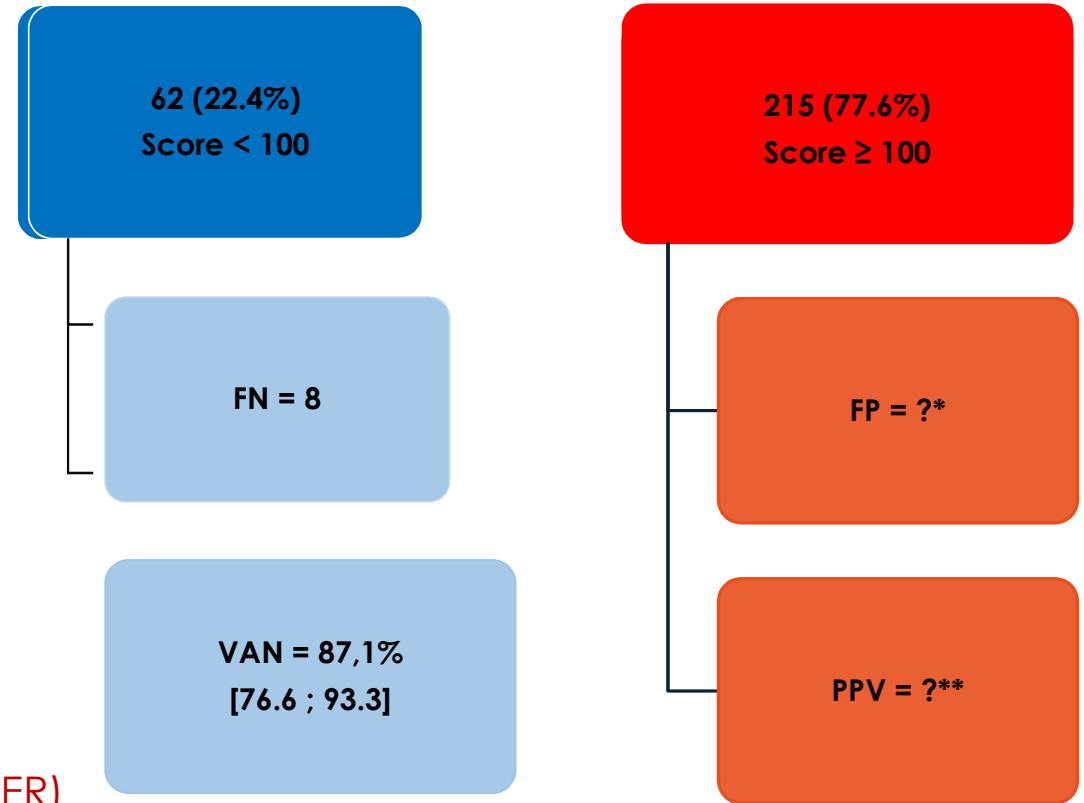
	N=277 n (%)	Délai médian [IQR] (jours)
Score complet	272 (98.2)	NA
Ultra sur ANP	275 (99.3)	1 [0;1]
Ultra sur les selles	277 (100)	1 [1;2]
CXR	266 (96.0)	0 [0;1]
US abdominale	275 (99.3)	1 [0;2.25]
Traitement TB	196 (70.8)	1 [0;4]

*Score ≥ 100 ou évaluation complète comprenant Xpert, CXR, US abdominale chez les enfants ayant un score <100

Score validé selon le protocole (NPV>75%)

Initiation du traitement en 1 jour (vs. 7 dans PAANTHER)

Un score positif ne conduit pas toujours au traitement
 Certains cliniciens/NTP refusent de l'initier
 Certains enfants sont trop sévères



*Examen en cours par le comité d'experts internat^x

**Calculé sur la base des faux positifs (surdiagnostics)

TB-Speed - Résumé des résultats



- **Décentralisation du diagnostic de la tuberculose**
 - Faisable à la fois dans les CSP et dans les HD
 - Augmente significativement la détection de la TB (plus dans les HD que dans les CSP)
 - Economie de la santé = bon rapport coût-efficacité dans tous les pays et dans le cadre des CSP

- **Diagnostic de la tuberculose dans les groupes vulnérables**
 - Le dépistage systématique est essentiel pour diagnostiquer la TB notamment chez les enfants malnutris et/ou ayant une pneumonie sévère (non ciblés jusqu'ici par l'OMS)
 - Prévalence TB est élevée chez les enfants atteints de MAS, du VIH et de pneumonies graves
 - TB associée à un taux de mortalité élevé
 - Approches diagnostiques incluant l'Xpert sur les ANP et les selles et des algorithmes diagnostiques est faisable et pourrait contribuer à augmenter la détection des cas

Dissémination des résultats



Séminaire de restitution internationale (Maputo, Juin 2022) suivi de séminaires nationaux pour discussion des résultats avec les partenaires dans les pays



Validation des algorithmes de décision thérapeutique de la tuberculose chez l'enfant au décentralisé des soins de santé dans les pays de forte incidence - efficacité, mise en œuvre et intégration dans les politiques et les pratiques

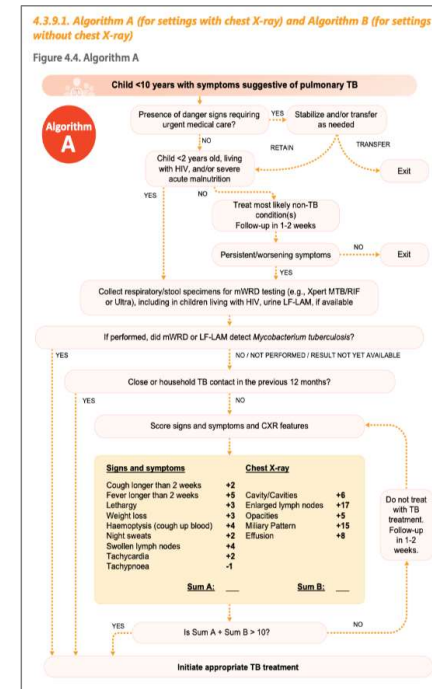
Financement : Horizon Europe EDCTP3 (2023-2027)

Membres du consortium

Chercheurs africains : INS Mozambique (MZ), Université de Zambie (ZA), Université de Stellenbosch Afrique du Sud (SA),

PNLT africains : Mozambique et Zambie

Chercheurs européens : Univ Bordeaux (France), IRD (France), Univ Sheffield (Royaume-Uni), LMU (Allemagne), Imperial College London (Royaume-Uni)



The second United Nations high-level meeting on the fight to end tuberculosis



Towards the
UNITED NATIONS
HIGH-LEVEL MEETING ON THE
FIGHT TO END TUBERCULOSIS
22 SEPTEMBER 2023, UNHQ, NEW YORK



eHealth4ChildTB - RSS



Renforcer les services de lutte contre la tuberculose de l'enfant grâce à des outils de santé numérique innovants dans les pays de forte incidence et à ressources limitées

- **système d'appui à la décision clinique** pour l'utilisation des algorithmes ADT
- système de relecture et de contrôle de qualité de la **radiographie numérique**
- outil numérique de **supervision technique et de mentorat clinique** (PNLT)
- renforcement des **compétences des professionnels de santé** (CSP et HD)
- renforcement des capacités de supervision et de suivi et évaluation des **PNLTs**

Membres du consortium

PNLT de Côte d'Ivoire, Mozambique et Zambie

Partenaires scientifiques : PACCI (CI), INS (MZ), UNZA (ZM), et Univ Bordeaux (FR)

Lettre d'intention acceptée par Expertise France l'Initiative (AAP RSS), dossier en cours de préparation pour le 19 juin 2023

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 DEVELOPEMENT
France - Cameroon . www.ird.fr



MAKERERE UNIVERSITY - JOHNS HOPKINS UNIVERSITY RESEARCH - MUJHU
Uganda . www.muju.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

TB-Speed Decentralisation

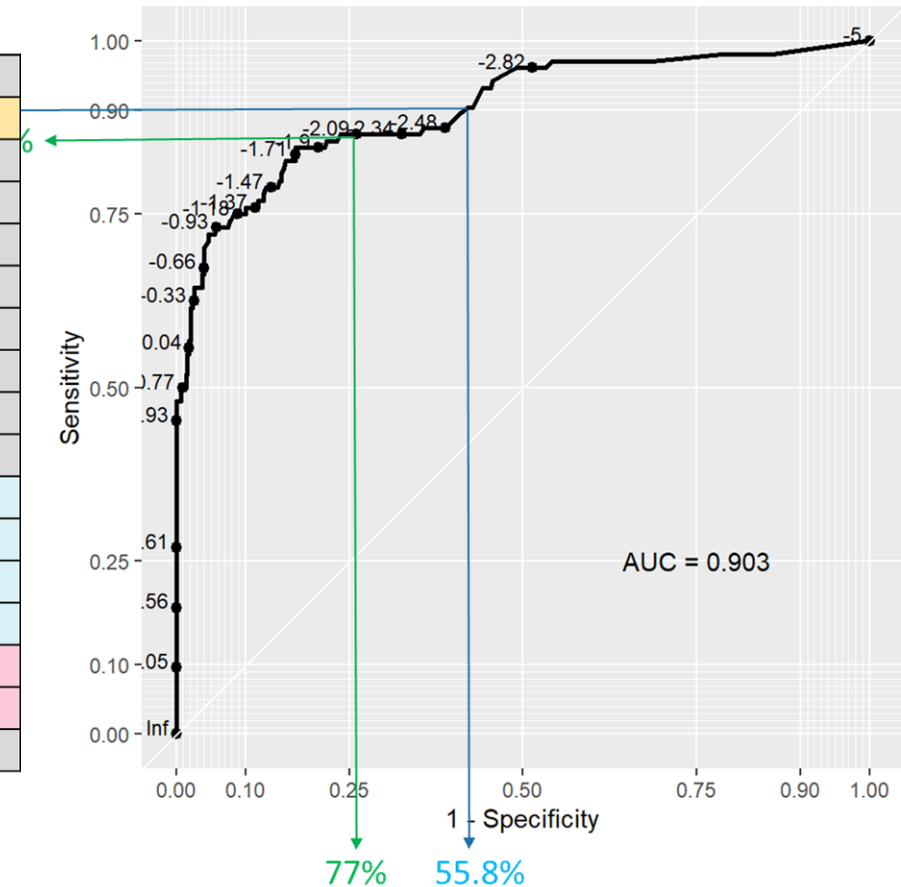
Faisabilité et rendement de la collecte et du test de l'ANP et des selles

	Hôpital de district (N=1937) n (%)	Centre de santé primaire (N=1168) n (%)
ANP collecté	1830 (94.5%)	1147(98.2%)
Ultra fait sur ANP	1745 (90.1%)	1125 (96.3%)
MTB détectée sur le ANP	41 (2.1%)	9 (0.8%)
Selles collectées	1506(77.7%)	729 (62.4%)
Ultra réalisée sur les selles	1340 (69.2%)	667 (57.1%)
MTB détectée dans les selles	27 (1.4%)	5 (0.4%)

TB-Speed SAM - modèle de prédiction diagnostique

Développé dans la population étudiée avec tous les paramètres cliniques, radiologiques et échographiques (N=534, 16 prédicteurs)

	OR	95%CI
Xpert result Positive	855.8	[108.5; 110857.4]
Contact with adult TB case*	4.1	[0.7; 17.8]
Cough >3 weeks	2.7	[1.2; 6.1]
Loss of appetite >2 weeks	1.4	[0.7; 2.7]
Temperature >38°C	1.5	[0.4; 5.2]
Tachycardia	2.5	[1.0; 5.6]
Chest indrawing	4.1	[1.7; 9.5]
Drepressed level of consciousness**	1.4	[0.8; 2.7]
Cervical or supra clavicular adenopathy	7.0	[1.1; 39.5]
CXR_Alveolar opacity	1.8	[0.9; 3.5]
CXR_Hilar mediastinal lymphadenopathy	2.6	[1.4; 5.0]
CXR_Pleural effusion	9.2	[1.5; 101.3]
CXR_Pericardial effusion	0.2	[0.0; 1.8]
AUS_Splenic micro abscesses	6.5	[1.9; 21.8]
AUS_Pericardial or pleural effusion	2.2	[0.9; 5.3]
HIV infection	2.8	[1.2; 6.0]



ANP et selles - faisabilité de la collecte et du test Xpert

	Pneumonia	MAS	VIH
Enfants inclus	1169	603	277
ANP collectés	1139 (97.4)	571 (94.7)	261 (94.2)
ANP Ultra +	21 (1.8)	8 (1.3)	16 (5.8)
Selles collectés	943 (80.7%)	560 (92.9%)	252 (91.0%)
Selles Ultra +	16 (1.4)	13 (2.2)	12 (4.3)
ANP & selles Ultra +	24 (2.1)	15 (2.5)	23 (8.3)

Les données sont exprimées en n(%) ou en médiane [IQR].

National TB Programmes and 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