



Décembre 2022

NEWSLETTER N°30

## PRENDRE LA TUBERCULOSE DE VITESSE



### Edito

La tuberculose avec près de 10 millions de cas estimés par an et 1,4 million de décès en 2020, demeure une urgence mondiale de santé publique. Malgré un accès plus précoce aux traitements antirétroviraux, la tuberculose est toujours la première cause de décès chez les personnes vivant avec le VIH, notamment en Afrique sub-saharienne.

Les efforts de lutte contre la tuberculose ont été récompensés avec une baisse constante du nombre de décès depuis 2000 mais cette baisse s'est inversée en 2020 en lien avec la déstabilisation de systèmes de santé fragilisés par la pandémie COVID-19. TransVIHMI reste très impliquée dans la lutte contre la tuberculose avec des projets de recherche menés en Afrique sub-saharienne et Asie du Sud Est sur le diagnostic, la prévention et le traitement de la tuberculose.

Au niveau diagnostique, les projets portent sur la tuberculose de l'enfant dont seulement 36% des cas estimés sont notifiés à l'Organisation Mondiale de la Santé par les programmes nationaux en raison des difficultés du diagnostic de la tuberculose chez l'enfant.

L'unité coordonne deux projets sur la prévention de la tuberculose au Cameroun, en Ouganda et en Thaïlande pour améliorer la détection précoce de la maladie parmi les contacts et les personnes vivant avec

le VIH, et en éviter le développement chez celles qui sont exposées.

L'unité contribue à améliorer le traitement des formes sévères de la tuberculose chez les personnes au stade avancé de leur infection VIH au Cameroun et en Ouganda avec deux projets promus par l'ANRS-MIE et contribue au large projet européen d'amélioration du traitement de la tuberculose, UNITE4TB.

Avec l'arrivée de Gino Agbota post-doctorant au sein de l'équipe 2, l'unité a élargi son champ de recherche sur les séquelles de la tuberculose et leurs conséquences sur la qualité de vie des personnes à long terme. Tous ces projets reposent sur des compétences multidisciplinaires dans le cadre de collaborations diverses notamment sur les aspects de la recherche implémentation et économie de la santé et les aspects microbiologiques.

Le groupe tuberculose s'est agrandi avec l'arrivée de Tamara Sanchez comme cheffe de projet (CaPThai) et de deux doctorants, Bernard Melingui et Boris Tchakounté.

Je remercie tous les membres du groupe tuberculose et infections bactériennes pour leur engagement ainsi que la plateforme méthodologie, statistiques et gestion de données pour son appui précieux aux projets.

Maryline Bonnet

### AU SOMMAIRE

page 1

**Edito**

page 2

**Diagnostic de la tuberculose**

**Prévention de la tuberculose**

page 3

**Traitement de la tuberculose**

**Séquelles post tuberculose**

page 4

**Projets des doctorants**

**Références**

**Liens sur la toile**

**Gardons le contact**



## DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE



© IRD - Consultation d'un enfant au Cameroun

La majorité des décès liés à la tuberculose chez l'enfant surviennent chez des enfants non traités car non diagnostiqués. Plusieurs facteurs contribuent à cet état de fait : la difficulté de recueillir des échantillons respiratoires chez les enfants qui ne crachent pas spontanément, la faible sensibilité des tests microbiologiques en raison des formes paucibacillaires fréquentes chez l'enfant; le manque de formation des cliniciens au diagnostic clinique et radiologique, l'accès limité à l'imagerie et la centralisation du diagnostic dans les pays à forte incidence et ressources limitées. Le projet TB-Speed coordonné par l'université de Bordeaux, MUHJU (Makerere University John Hopkins University research collaboration) et notre unité a pour objectif d'augmenter le nombre d'enfants traités en décentralisant le diagnostic et en améliorant ses performances notamment chez les enfants les plus vulnérables. Ce projet financé par UNITAID et l'Initiative et promu par l'INSERM, s'est déroulé au Cambodge, Cameroun, Cote d'Ivoire, Mozambique, Sierra Léone, Ouganda et Zambie entre 2017 et 2022. Avec le renforcement des capacités diagnostiques au niveau des hôpitaux de district et centres de santé primaire le projet a permis d'augmenter de 2 à 3 fois le nombre d'enfants diagnostiqués. La détection systématique de la tuberculose avec le test moléculaire Xpert Ultra sur un échantillon de selles et une aspiration nasopharyngée à l'admission des enfants hospitalisés pour pneumonie sévère n'a pas montré de baisse de la mortalité globale malgré une augmentation du nombre de cas diagnostiqués mais a mis en évidence une réduction importante du nombre de décès dans le sous-groupe des enfants sévèrement malnutris. Deux études chez les enfants admis pour malnutrition aiguë sévère ou vivant avec le VIH ont permis le développement et la validation d'algorithmes de décision de traitement. TB-Speed a montré la faisabilité de l'utilisation d'échantillons de selles et d'aspiration nasopharyngée comme alternative de l'expectoration pour le diagnostic de la tuberculose de l'enfant et a renforcé les capacités de diagnostic radiologique avec la digitalisation de la radiographie sur chacun des sites et le développement d'un module de formation simplifié d'interprétation de la radiographie thoracique. Le projet a pu contribuer de façon importante à la révision des guides OMS de la tuberculose de l'enfant de 2022.

Contact : Maryline Bonnet [maryline.bonnet@ird.fr](mailto:maryline.bonnet@ird.fr)

## PRÉVENTION DE LA TUBERCULOSE

La prévention de la tuberculose au sein des populations les plus à risque (incluant les personnes vivant avec le VIH et les contacts familiaux de patients tuberculeux, surtout enfants et adolescents), est une des activités essentielles à mener dans le cadre de la stratégie "mettre fin à la tuberculose" de l'OMS. Le projet CaPThai (*Implementation of a new Strategic TB Case-Finding, Treatment and Prevention Public Health Pack in Thailand*), coordonné par TransVIHMI et financé par L'Initiative, a pour objectif d'évaluer la faisabilité et l'efficacité d'une intervention combinant la détection de la tuberculose et la provision d'un traitement préventif chez les contacts familiaux de patients tuberculeux, sur la base d'un dépistage actif gratuit. Cette intervention sera comparée à la prise en charge de routine dans le pays. La méthode est celle d'un essai randomisé en grappes à paliers (« stepped-wedge design »). La randomisation se fera sur 20 hôpitaux provinciaux (grappes), qui passeront de la phase témoin (standard de soins) à la phase d'intervention en quatre séquences tous les 3 mois dans un ordre aléatoire jusqu'à ce que tous les hôpitaux reçoivent l'intervention. Dans le cadre de l'intervention, on utilisera les nouveaux régimes courts de prévention de la tuberculose, tels que recommandés par l'OMS. Les partenaires sont : (1) Division de la tuberculose, Ministère de



© The Ink Link

la Santé Publique, Thaïlande; (2) TB/HIV Research Foundation, Thaïlande; (3) London School of Hygiene & Tropical Medicine, Royaume Uni.

En 2022 s'est achevé l'essai communautaire en grappe CONTACT coordonné par notre Unité. Cette étude financée par UNITAID, promue par EGPAF (Fondation Pédiatrique VIH Elisabeth Glazer) et menée en collaboration avec Epicentre en Ouganda et EGPAF au Cameroun, évaluait l'impact d'une approche communautaire pour le dépistage et traitement préventif de la tuberculose des enfants vivant au contact d'un patient. L'intervention communautaire a permis d'augmenter de façon significative le nombre d'enfants qui ont initié et terminé leur traitement préventif par rapport au standard de soins, montrant l'importance de plus impliquer la communauté dans la prise en charge de la tuberculose dans les pays à forte incidence et ressources limitées.

Contacts : Christian Lienhardt [christian.lienhardt@ird.fr](mailto:christian.lienhardt@ird.fr)  
Maryline Bonnet [maryline.bonnet@ird.fr](mailto:maryline.bonnet@ird.fr)



© IRD - Hôpital Jamot à Yaoundé

## TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

De vastes efforts réalisés ces dix dernières années ont amené au développement de nouvelles molécules et donc un nombre important de possibilités de combinaisons thérapeutiques pour le traitement de la tuberculose. Le projet européen (Horizon 2020/IMI2), UNITE4TB, a vu le jour en 2021, avec pour objectif d'accélérer l'évaluation clinique de nouvelles associations de médicaments pour le traitement de la tuberculose. Ce projet, qui rassemble 30 partenaires de 13 pays pendant 7 ans, se focalise sur des essais en Phase 2 dans lesquels diverses combinaisons seront testées pour leur efficacité, leur innocuité et des durées de traitement diverses. Les combinaisons satisfaisantes pourront alors être testées en phase 3. TransVIHMI contribue au développement des protocoles des études en phase 2 et aux discussions avec les agences de régulation des essais cliniques.

TransVIHMI participe à deux essais de phase 3 pour réduire la mortalité des formes sévères de tuberculose : la tuberculose méningée avec l'essai INTENSE-TBM (Ouganda, Madagascar, Cote d'Ivoire et Afrique du Sud) et la coinfection TB-VIH chez des patients hospitalisés avec moins de  $100\text{CD4}/\text{mm}^3$  (Guinée, Cameroun, Ouganda, Zambie, Cambodge et Viet Nam). La tuberculose méningée représente environ 100000 cas par an avec une létalité qui peut atteindre 70% quand les personnes sont infectées par le VIH. La létalité intra-hospitalière de la tuberculose chez les personnes au stade avancé de leur infection VIH peut atteindre 25%. Les deux essais promus par l'ANRS-MIE et financés par EDCTP évaluent le renforcement de la phase intensive du traitement antituberculeux avec une augmentation des posologies (rifampicine et isoniazide), l'utilisation de nouveaux antibiotiques (linézolide) et de thérapeutiques ciblant l'hôte comme les corticoïdes pour réduire le risque de réactions inflammatoires sévères dans DATURA et l'aspirine pour réduire les complications neurologiques dans INTENSE-TBM. L'unité est en charge de la mise en œuvre des essais au Cameroun et en Ouganda, de l'activité clinique de l'essai INTENSE-TBM et du renforcement des capacités pour l'essai DATURA.

**Contacts :** Christian Lienhardt [christian.lienhardt@ird.fr](mailto:christian.lienhardt@ird.fr)

Maryline Bonnet [maryline.bonnet@ird.fr](mailto:maryline.bonnet@ird.fr)

## SÉQUELLES POST TUBERCULOSE ET QUALITÉ DE VIE EN AFRIQUE

Les efforts de lutte contre la tuberculose se sont concentrés ces 20 dernières années sur le diagnostic, traitement et prévention de la tuberculose. Cependant, la tuberculose peut laisser des séquelles dont les conséquences physiques et psychosociales sont négligées.

La question des séquelles post-tuberculose suscite un intérêt croissant. Il a été convenu de désigner l'ensemble des affections post-aiguë par le terme de maladies pulmonaires post-tuberculose (MPPT). TransVIHMI est engagée sur cette thématique à travers un projet de recherche multicentrique intitulé « Post-TuBerculose : Séquelles et leur Impact sur la Qualité de vie en Afrique sub-Saharienne (Post-TB SIQ) » porté par Gino Agbota, post-doc dans l'unité. Post-TB SIQ est un projet multidisciplinaire qui a pour objectif de décrire les caractéristiques des MPPT et d'étudier l'association entre la présence de MPPT et l'altération de la qualité de vie à moyen et long termes chez des personnes traitées pour la tuberculose dans le cadre d'essais cliniques menés au Bénin, en Guinée et en Ouganda. Après l'obtention d'un 1<sup>er</sup> financement de l'ANRS-MIE pour la réalisation d'une étude de faisabilité, le projet post-TB SIQ vient d'être financé par l'ANRS-MIE avec une mise en œuvre prévue en 2023. Le projet consistera à recontacter les anciens participants d'essais cliniques sur la TB ; réaliser une évaluation clinique, radiologique et de leur fonction respiratoire ; et décrire la qualité de vie des participants. Post-TB SIQ permettra de sensibiliser les programmes nationaux et le personnel médical à la problématique des MPPT, sur la nécessité de maintenir un suivi chez certains patients après la fin du traitement de la tuberculose et de proposer une offre de soins adaptée et pluridisciplinaire à ceux souffrant de MPPT.

**Contact :** Gino Agbota [gino.agbota@ird.fr](mailto:gino.agbota@ird.fr)



© IRD - Investigateurs projet Post-TB-SIQ Guinée

## PROJETS DES DOCTORANTS

Bernard Melingui (2021-2024): « **Plus-value de la radiographie thoracique pour le diagnostic de la tuberculose thoracique de l'enfant au niveau d'hôpitaux de district et centres de santé primaires de six pays à forte incidence de tuberculose et ressources limitées** ». Ce travail réalisé à partir du projet TB-Speed, comprend une évaluation de l'impact de la formation et du contrôle de qualité de la lecture de la radiographie, de la faisabilité de la digitalisation et des performances diagnostiques de la radiographie chez l'enfant.

Anca Vasiliu (2018-2021): « **Développement d'une intervention communautaire pour la prise en charge des enfants contact de tuberculose et analyse de la faisabilité de son évaluation au Cameroun et en Ouganda** ». Il s'agit du travail de préparation de l'essai communautaire CONTACT avec une revue systématique et méta-analyse des performances du dépistage symptomatique de la tuberculose de l'enfant, l'écriture du protocole d'étude et une enquête de faisabilité et d'acceptabilité pré-interventionnelle de l'approche de dépistage et traitement préventif dans les ménages.

Boris Tchakounté Youngui (2021-2024) : « **Implémentation d'une intervention communautaire pour le dépistage et la prévention de la tuberculose chez les enfants contacts de patients tuberculeux au sein du ménage dans les pays à ressources limitées** ». Dans la suite de l'essai CONTACT, ce travail évalue la fidélité de l'intervention de dépistage et traitement préventif des cas contacts dans les ménages, la faisabilité de la délivrance du traitement préventif par des agents communautaires et l'intégration du dépistage de l'infection à VIH au dépistage de la tuberculose dans les ménages.

## RÉFÉRENCES

Lienhardt C, Nahid P. Advances in clinical trial design for development of new TB treatments: A call for innovation. PLoS Med 2019; 16(3): e1002769. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002769>

Olivier Marcy, Eric Wobudeya, Hélène Font, Aurélia Vessiere, Chishala Chabala, Celso Khosa, Jean-Voisin Taguebue, Raoul Moh, Juliet Mwangi-Amumpaire, Manon Lounnas, Veronica Mulenga, Sandra Mavale, Josina Chilundo, Dalila Rego, Bwendo Nduna, Perfect Shankalala, Uzima Chirwa, Agathe De Lauzanne, Bunnet Dim, Emeline Tiogouo Ngouana, Madeleine Folquet Amorrissany, Lassina Cisse, Flore Amon Tanoh Dick, Eric Auguste Komena, Sylvie Kwedi Nolna, Gerald Businge, Naome Natukunda, Saniata Cumbe, 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. 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. Lancet Infect Dis 2022. <https://doi.org/10.1016/S1473-3099>

Agbota G, Bonnet M, Lienhardt C. Perspectives d'élimination de la tuberculose : la stratégie OMS à l'épreuve de la pandémie de COVID-19. Médecine et Maladies Infectieuses Formation 2022 ; 1: 62-68

## LIENS SUR LA TOILE

<https://www.tb-speed.com/fr>

<https://datura.w.uib.no/>

<https://intense-tbm.org/>

<http://www.unite4tb.org/>

Voir toutes nos publications sur :

<https://transvihmi.ird.fr/publications>

## GARDONS LE CONTACT

### BURKINA-FASO

IRSS/CNRST  
Dr. Blandine BILA  
[blandinebila@yahoo.fr](mailto:blandinebila@yahoo.fr)

### CAMEROUN

Centre de recherche sur les maladies émergentes et réémergentes (Cremer) / Institut médical de recherches Médicale et Etude

des Plantes Médicinales (IMPM)  
Dr Charles KOUANFACK  
Dr Ahidjo AYOUBA  
[charleskouanfack@yahoo.fr](mailto:charleskouanfack@yahoo.fr)  
[ahidjo.ayouba@ird.fr](mailto:ahidjo.ayouba@ird.fr)

### FRANCE

IRD UMI233 - INSERM U1175 - UM  
Pr. Eric DELAPORTE  
[eric.delaporte@ird.fr](mailto:eric.delaporte@ird.fr)

### GUINEE

Centre de recherche et de formation en infectiologie de Guinée (CERFIG)  
Dr. Touré ABDOULAYE  
[abdoulaye.toure@insp-guinee.org](mailto:abdoulaye.toure@insp-guinee.org)

### REP. DEMOCR. DU CONGO

Institut National de Recherche Biomédicales (INRB) / Université de Kinshasa

Dr. Steve AHUKA-MUNDEKE  
[amsteve04@yahoo.fr](mailto:amsteve04@yahoo.fr)

### SENEGAL

Centre regional de Recherche et de Prise en Charge Clinique de Fann (CRCF)  
Dr Ibra NDOYE  
Dr Bernard TAVERNE  
[ibra.ndoye@yahoo.fr](mailto:ibra.ndoye@yahoo.fr)

[www.transvihmi.ird.fr](http://www.transvihmi.ird.fr)

[www.facebook.com/umi233transvihmi](https://www.facebook.com/umi233transvihmi)



[www.twitter.com/transvihmi](https://www.twitter.com/transvihmi)



[www.linkedin.com/in/umi-transvihmi](https://www.linkedin.com/in/umi-transvihmi)

