

Développée par la stratégie Halte à la tuberculose (Stop TB Partnership) en collaboration avec L'Imperial College, Avenir Health, l'Université Johns Hopkins et l'USAID.

L'IMPACT POTENTIEL DE LA RIPOSTE CONTRE LE COVID-19 SUR LA TUBERCULOSE DANS LES PAYS FORTEMENT TOUCHÉS PAR LA MALADIE : UNE ANALYSE DE MODÉLISATION

CONTEXTE ET OBJECTIF

La riposte mondiale contre le COVID-19 a pour l'instant ralenti la propagation du virus, mais continue de perturber gravement, à court et à long terme, les programmes de lutte contre d'autres maladies graves. Pour la tuberculose (TB) en particulier, le confinement de la population montre déjà que le diagnostic et les notifications (1) ont été sévèrement réduits ainsi que, il semblerait, la disponibilité des médicaments (2). Une étude de modélisation a donc été développée pour répondre aux questions suivantes :

- ▶ Quel est l'impact potentiel d'un confinement à court terme sur l'incidence et la mortalité de la tuberculose au cours des 5 prochaines années, dans les pays fortement touchés par cette maladie ?
- ▶ Après le confinement, comment les pays vont-ils pouvoir accélérer au mieux la reprise de la lutte antituberculeuse pour contrôler à nouveau le taux de prévalence de la maladie ?

S'appuyant sur les travaux de la Commission du Lancet de 2019 sur la tuberculose (3), la modélisation se concentre sur trois cadres où la prévalence est élevée : **l'Inde, la République du Kenya** et l'**Ukraine**. Les estimations de ces pays ont également servi à créer des estimations mondiales de l'impact du COVID-19 sur la tuberculose.

MÉTHODE

La méthode de modélisation implique des modèles déterministes et à compartiments qui capturent la dynamique de la transmission de la tuberculose, comme décrit précédemment dans la réf. (4), et calibré séparément pour chacun des trois pays. En consultation avec des experts de la stratégie Halte à la tuberculose et de l'USAID, un ensemble de scénarios a été préparé pour refléter les effets potentiels d'un confinement sur les différentes étapes de la diminution des soins antituberculeux (tableau supplémentaire 1). Il a été supposé que ces perturbations demeurent valides au cours d'un confinement de 2 mois, après lequel il y aurait un retour à la normale progressif des services antituberculeux, sur une «période de reprise» donnée de 2 mois. Le pire scénario a également été modélisé, à savoir un confinement de 3 mois suivi d'une période de reprise de 10 mois. Les projections du modèle ont été réalisées pour l'incidence cumulative et la mortalité au cours de la période de 2020 à 2025. Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les durées de confinement et de reprise.

Alors que l'analyse de modélisation se concentre principalement sur l'Inde, le Kenya et l'Ukraine, les résultats de ces pays ont été extrapolés au niveau mondial de la manière suivante. Le modèle indien nous a informé sur les projections réalisées pour les pays fortement touchés par la tuberculose et où le secteur privé est impliqué ; le modèle du Kenya nous a informé sur les projections réalisées pour les pays où le VIH est un moteur de l'épidémie de tuberculose ; et le modèle ukrainien nous a informé sur les projections pour les pays dans lesquelles il y a une forte proportion de tuberculose pharmacorésistante et sur les systèmes de prestation de soins en milieu hospitalier. On a attribué aux pays n'appartenant pas à ces groupes, l'impact moyen des trois modèles de pays. Des estimations d'impact ont été appliquées aux projections de splines cubiques des cas de tuberculose et des décès liés à cette maladie, signalés par l'OMS.

Bien qu'il existe plusieurs incertitudes à propos de ces projections, les impacts modélisés pour les trois pays ayant fait l'objet de recherches, peuvent être des sous-estimations pour les raisons suivantes. Premièrement, on suppose qu'en l'absence de confinement, les services actuels de lutte antituberculeuse se poursuivraient sans changement. Par conséquent, le modèle ne tient pas compte des expansions majeures des prestations de services - par exemple, l'implication du secteur privé en Inde - qui aurait pu se produire sans entrave en l'absence de confinement, dans le cadre des plans nationaux pour mettre fin à la tuberculose et atteindre les objectifs de l'UNGA de l'année 2018 (5). Deuxièmement, au Kenya, le modèle prend en considération le rôle des tendances du VIH dans l'épidémiologie de la tuberculose, mais pas les implications potentielles de la riposte contre le COVID, pour le VIH. Par conséquent, il ne saisit pas l'impact combiné susceptible d'être observé dans de tels contextes, en raison de perturbations dans les services de lutte contre le VIH et la tuberculose.

Cette analyse ne traite pas les interactions directes entre la tuberculose et le SRAS-CoV-2, bien que les premières données suggèrent qu'une infection tuberculeuse pré-existante peut être un facteur de risque important de développer des cas graves (6). De plus, les personnes ayant des antécédents de tuberculose peuvent, en raison de lésions pulmonaires (7), être susceptibles de développer des formes plus graves s'ils sont infectés par le SRAS-CoV-2. D'autres études seraient précieuses pour traiter du sujet des interactions pathogènes-pathogènes potentielles et leurs implications dans la tuberculose et la mortalité liée à cette maladie. Le modèle n'inclut pas non plus les augmentations potentielles de la prévalence de la tuberculose dues aux changements socio-économiques, par exemple l'augmentation de l'appauvrissement résultant des perturbations économiques. Cependant, le modèle tient compte de l'impact potentiel des mesures de distanciation physique sur la transmission de la tuberculose.

RÉSULTATS

Quel est l'impact potentiel d'un confinement à court terme sur l'incidence et la mortalité de la tuberculose au cours des 5 prochaines années ?

À titre d'illustration, le schéma 1 montre la dynamique de l'incidence et de la mortalité de la tuberculose résultant d'un confinement de deux mois suivi d'une période de reprise de deux mois (courbe rouge), et le pire des scénarios avec un confinement de trois mois suivi de dix mois de reprise. Le tableau 1 présente des estimations de l'augmentation de la prévalence de la tuberculose dans chacun des pays. Ces résultats montrent qu'il peut s'écouler des années avant que la prévalence de la tuberculose ne revienne à son niveau antérieur au confinement :

l'augmentation des cas et des décès liés à la tuberculose, qui en résulte, peut représenter d'importants obstacles pour mettre fin à la lutte contre la tuberculose dans chaque pays.

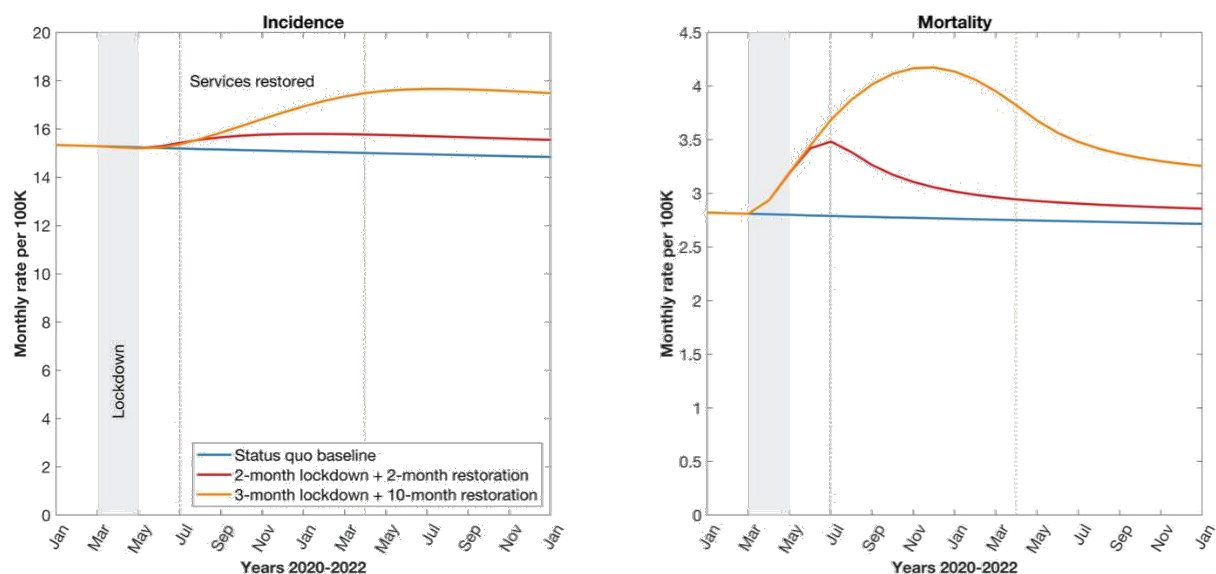


Schéma 1. Dynamique de l'incidence et de la mortalité de la tuberculose suite à un confinement en raison du COVID-19, avec l'exemple révélateur de l'Inde. La zone grisée indique la durée du confinement, tandis que la ligne pointillée verticale indique le point auquel des services normaux de lutte contre la tuberculose sont rétablis. Les impacts globaux de la prévalence cumulée de la tuberculose, de 2020 à 2025, sont résumés dans le tableau 1 pour chaque pays.

Pays	Augmentation de cas entre 2020 et 2025 (augmentation en %)		Augmentation des décès entre 2020 et 2025 (augmentation en %)	
	Confinement de 2 mois + Reprise de 2 mois	Confinement de 3 mois + Reprise de 10 mois	Confinement de 2 mois + Reprise de 2 mois	Confinement de 3 mois + Reprise de 10 mois
Inde	514 370 (3,55%)	1 788 100 (12,32%)	151 120 (5,70%)	511 930 (19,31%)
Kenya	12 154 (1,51%)	40 992 (5,08%)	4 873 (2,15%)	15 800 (6,99%)
Ukraine	2 348 (1,19%)	7 589 (3,86%)	455 (2,40%)	1 578 (8,31%)
Monde	1 826 400 (3,1%)	6 331 100 (10,7%)	342 500 (4,0 %)	1 367 300 (16,0%)

Tableau 1. Impact estimé par le modèle pour l'augmentation des cas de tuberculose et de décès liés à cette maladie qui se produiraient dans chaque pays, du fait de la riposte contre le COVID-19. Comme indiqué dans le texte, les estimations sont relatives à un comparateur de «statu quo», en supposant que les services de lutte contre la tuberculose continuent indéfiniment aux niveaux antérieurs au confinement. Il convient de noter que, même si les estimations de l'impact mondial s'inscrivent dans la fourchette d'estimations par pays, elles sont basées sur des tendances de statu quo spécifiques au pays et différentes de celles utilisées dans les pays modélisés (c'est-à-dire des projections statistiques du statu quo par opposition à des projections via un modèle dynamique à compartiment).

De plus, le rythme de la reprise a des conséquences importantes sur la prévalence de la tuberculose à moyen terme (c'est-à-dire entre 2020 et 2025). Le tableau 2 présente des estimations des conséquences à moyen terme de chaque mois de confinement et de

chaque mois de reprise. Le tableau souligne le fait que toute augmentation de la prévalence de la tuberculose qui peut s'«accumuler» pendant la riposte contre le COVID-19, peut entraver la lutte contre la tuberculose, au moins au cours des cinq prochaines années : une reprise rapide des services antituberculeux est essentielle pour minimiser ces impacts négatifs.

Pays	Augmentation des cas de tuberculose de 2020 à 2025		Augmentation des décès dus à la tuberculose de 2020 à 2025	
	Pour chaque mois de confinement	Pour chaque mois de reprise	Pour chaque mois de confinement	Pour chaque mois de reprise
Inde	232 665	144 795	71 290	40 685
Kenya	3980	3133	1747	1157
Ukraine	1058	625	270	137
Monde	608 400	420 400	126 100	83 200

Tableau 2. Estimations de l'impact différentiel sur la prévalence de la tuberculose pour chaque mois supplémentaire de confinement ou de reprise

Après le confinement, comment les pays vont-ils pouvoir accélérer au mieux la reprise des services de lutte antituberculeuse pour contrôler à nouveau le taux de prévalence de la maladie ?

La figure 2A illustre la raison sous-jacente pour laquelle la prévalence de la tuberculose est affectée de manière si défavorable par les interruptions de service : pendant le confinement, il y a moins d'opportunités d'être diagnostiqué et de commencer à être traité, ce qui crée un foyer d'infection à expansion rapide de la tuberculose non détectée et non déclarée. Étant donné que des services de lutte contre la tuberculose fonctionnant normalement, ne peuvent réduire rapidement ce foyer d'infection qui est plus important qu'avant le confinement, ils participent encore à la propagation de la maladie pour les années à venir.

Par conséquent, en plus du retour à la normale des services de lutte antituberculeuse, des mesures supplémentaires sont nécessaires, en mettant l'accent sur la réduction du foyer d'infection de la tuberculose. De telles mesures peuvent consister en un engagement communautaire intensif, une sensibilisation à l'importance des services de lutte antituberculeuse, tout en sortant de la riposte contre le COVID-19, et en une augmentation des dépistages, y compris une intensification des recherches des contacts afin de compenser les diagnostics qui n'ont pu avoir lieu pendant le confinement.

Nous nous référons à une stratégie combinée de retour à la normale des services de lutte antituberculeuse (sur une durée donnée) en plus de mesures supplémentaires prises en parallèle (sur une période de deux mois), une «reprise renforcée». La figure 2B montre quelques exemples illustratifs de reprise améliorée dans le cas de l'Inde. La figure illustre les pics de notification qui pourraient survenir suite à ces mesures supplémentaires. Ces indicateurs peuvent offrir des objectifs de performance utiles pour une reprise renforcée. Par exemple, dans un scénario où un retour à la normale des services de lutte

antituberculeuse met 2 mois, ces actions et mesures supplémentaires devraient permettre d'atteindre un pic de notifications mensuelles de 18 pour 100 000 habitants.

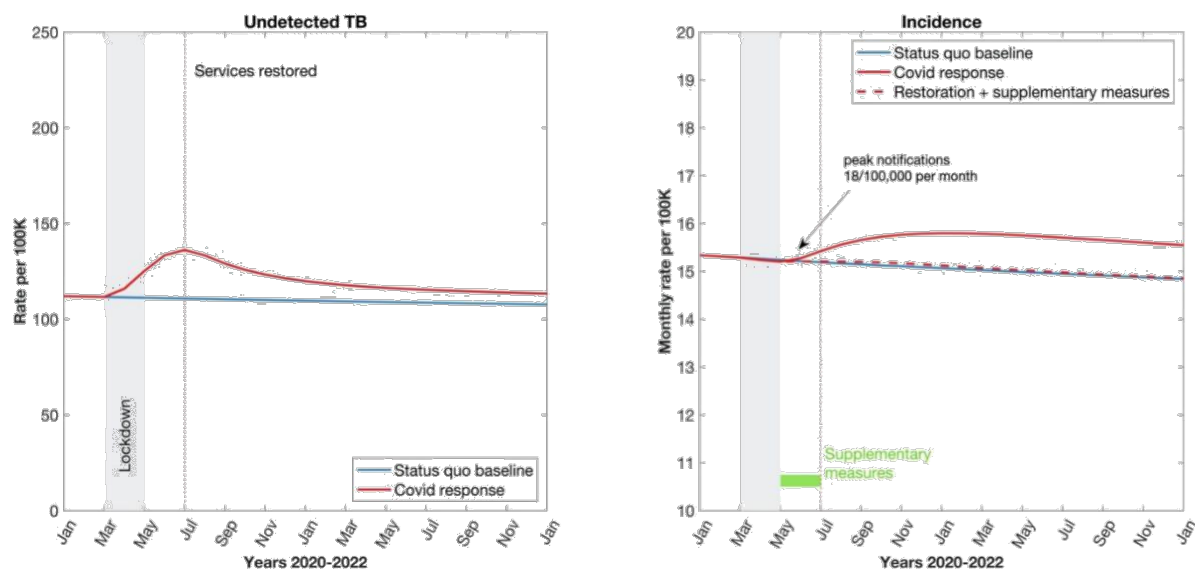


Schéma 2. Accélérer la reprise de la lutte contre la tuberculose suite aux obstacles rencontrés lors du confinement. Le panneau de gauche illustre un mécanisme pour l'impact à long terme du confinement et de la reprise, sur la prévalence de la tuberculose : les opportunités de diagnostic étant moins importantes, cela crée un foyer d'infection en expansion de la tuberculose non détectée et non déclarée. Des mesures supplémentaires sont nécessaires, axées sur la résolution de ce problème, en plus d'un retour à la normale des services de lutte antituberculeuse. Le panneau de droite montre l'impact potentiel de ces mesures (ligne pointillée), illustrant leur valeur potentielle pour restaurer rapidement l'incidence de la tuberculose aux niveaux pré-confinement, et les maintenir éventuellement plus tard.

RÉSUMÉ

- ▶ Bien que les mesures sévères prises contre le COVID-19 ne vont sûrement être appliquées que pendant plusieurs mois, elles auront indéniablement un impact durable sur la tuberculose dans les pays à morbidité élevée, en agissant principalement sur le diagnostic et le traitement de la tuberculose.
- ▶ À l'échelle mondiale, un confinement de 3 mois et une reprise prolongé de 10 mois pourraient entraîner **6,3 millions de cas de tuberculose supplémentaires entre 2020 et 2025** et **1,4 million de décès supplémentaires dus à la tuberculose** pendant cette période.
- ▶ L'impact et les décès de la tuberculose en 2021 à l'échelle mondiale augmenteraient pour atteindre les niveaux observés pour la dernière fois entre 2013 et 2016 respectivement, **ce qui signifie un recul d'au moins 5 à 8 ans dans la lutte contre la tuberculose** en raison de la pandémie de COVID-19.
- ▶ Les résultats à long terme peuvent être fortement influencés par le rythme de la reprise à court terme.
- ▶ Chaque mois supplémentaire nécessaire à un retour à la normale des services de lutte antituberculeuse entraînerait 40685 décès supplémentaires en Inde entre 2020

et 2025 ; 1157 décès supplémentaires au Kenya ; 137 décès supplémentaires en Ukraine au cours de cette période

- Pour récupérer les avancées réalisées au cours des dernières années grâce à des mesures et des investissements accrus dans la recherche contre la tuberculose, il est important de disposer de mesures et de ressources supplémentaires pour réduire le foyer d'infection qui s'est agrandi avec des personnes atteintes de tuberculose n'ayant pas encore détectées. Ces mesures peuvent inclure un dépistage en masse ainsi qu'un engagement communautaire intensif et une recherche des contacts pour assurer la sensibilisation à l'importance de l'identification et du traitement des symptômes évocateurs de la tuberculose, en utilisant la technologie numérique et d'autres outils. Il sera essentiel de garantir, avec un approvisionnement constant, l'accès aux traitements et à des soins de qualité pour chaque personne atteinte de tuberculose. Les notifications seront une approche utile pour suivre les progrès de ces mesures supplémentaires.

Indicateur	Motif de l'effet	Inde	Kenya	Ukraine
Dès le début du confinement				
Réduction de la transmission (DS- et DR-TB)	Distanciation sociale	Diminue de 10 %	Diminue de 10 %	Diminue de 10 %
Délai initial du patient (avant la consultation)	Limitation des déplacements	Augmente de 50 %	Augmente de 50 %	Augmente de 30 %
Probabilité de diagnostic par visite par un établissement de santé	Capacité de laboratoire réduite et disponibilité du personnel de santé	Diminue de 70 %	Diminue de 70 %	Diminue de 50 %
Taux de réussite du traitement de première intention, secteur public et tout établissement privé actif	Personnel de santé inapte à suivre et aider quant au traitement comme d'habitude	Diminue de 70 %	Diminue de 70 %	Diminue de 50 %
Taux de réussite du traitement de deuxième intention, secteur public et tout établissement privé actif		Diminue de 25 %	Diminue de 25 %	Diminue de 25 %
À partir d'un mois après le confinement				
Proportion de diagnostics de tuberculose ayant un résultat DST	Machines Xpert et autres équipements de laboratoire utilisées pour la riposte contre le COVID	Diminue de 5 %	Diminue de 5 %	Diminue de 25 %
Début du traitement	Ruptures de stock et interruptions de l'approvisionnement	Diminue de 25 %	Diminue de 25 %	Diminue de 50 %
Proportion de PVVIH recevant un IPT	Perturbations dans les soins du VIH	--	Diminue de 10 %	--

Tableau supplémentaire 1 : Résumé des hypothèses concernant l'effet du confinement, pour chaque pays. Comme décrit dans le texte principal, nous supposons que ces perturbations ont un réel effet pendant les 2 mois de confinement dans chaque pays et que les services de lutte contre la tuberculose reviennent progressivement à la normale au cours d'une «période de restauration» de 2 mois. Dans le pire des cas, nous imaginons un confinement de 3 mois suivi d'une reprise de 10 mois.

Références

1. Stratégie Halte à la tuberculose (2020) Nous avons fait une évaluation rapide : la riposte contre la tuberculose est fortement impacté par la pandémie de Covid-19. Disponible sur : http://stoptb.org/news/stories/2020/ns20_014.html.
2. Ravelo JL (2020) Programmes de lutte contre la tuberculose, les essais cliniques en pause pendant la propagation du COVID-19. Devex News. Disponible sur : <https://www.devex.com/news/tb-programs-trials-pause-as-covid-19-spreads-97049>.
3. Reid MJA et al. (2019) Construire un monde sans tuberculose : La Commission Lancet sur la tuberculose. *Lancet* 393 (10178): 1331–1384.
4. Vesga JF et al. (2019) Évaluer les priorités de la lutte antituberculeuse dans les pays forte touchés par la maladie : une approche de modélisation. *Lancet Glob Heal*. doi: 10.1016 / S2214-109X (19) 30037-3.
5. Liu Y et al. (2020) La tuberculose active ou latente augmente la sensibilité au COVID-19 et la gravité de la maladie. *medRxiv*. doi: 10.1101 / 2020.03.10.20033795.
6. Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP (2018) Tuberculose et lésions pulmonaires : de l'épidémiologie à la physiopathologie. *Eur Respir Rev*. doi: 10.1183 / 16000617.0077-2017.
7. Stratégie Halte à la tuberculose (2019) Le changement de paradigme 2018-2022. Disponible sur : http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/GPR_2018-2022_Digital.pdf.