

Xpert MTB/RIF pour le diagnostic rapide de la TB sensible et multi-résistante et la TB associée au VIH

*Atelier Régional Afrique Francophone
Lomé, Togo
25-27 janvier 2012*

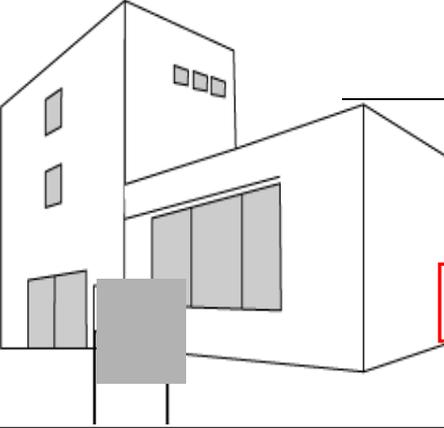
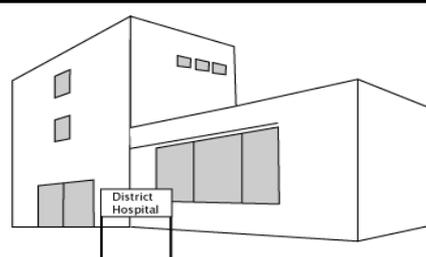
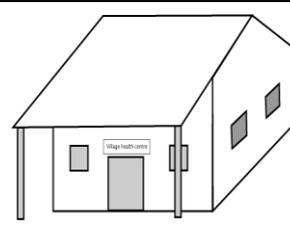
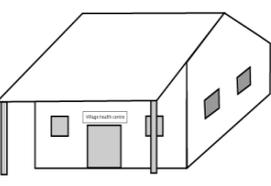
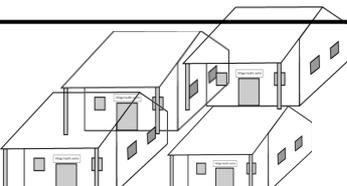
**Delphine Sculier, MD, MPH
Stop TB Department, OMS Genève**



**THE
STOP TB
DEPARTMENT**

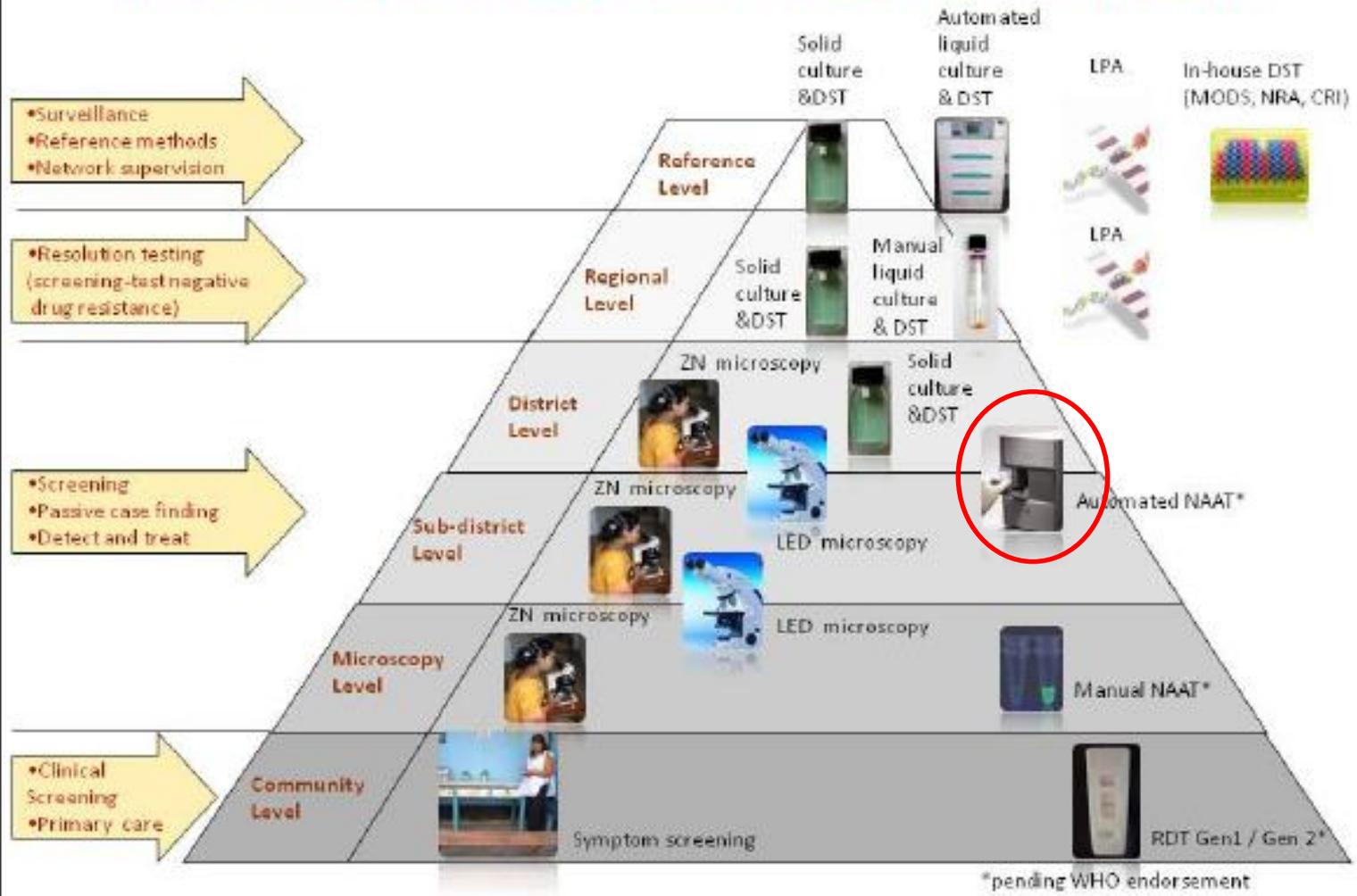


Diagnostic de la TB

	Pratique courante	Retard
 <p>Hôpital de référence</p>	<p>Médecins spécialistes Culture, x-ray, Microscopie</p>	<p>8 (0-45) jours*</p>
 <p>Hôpital de district</p>	<p>Médecins X-ray, Microscopie</p>	<p>18 (0-191) jours*</p>
 <p>Centre de santé</p>	<p>Médecins/infirmières Microscopie</p>	<p>35 (21-56) jours**</p>
 <p>Poste de santé</p>	<p>Médecins, infirmières, assistants Pas de diagnostic - référence</p>	<p>35(21-56) jours**</p>
 <p>Communauté/maison</p>	<p>Agents de santé, patients Pas de diagnostic -référence</p>	<p>21 (7-49) jours**</p>

Niveau de technologies

Integrating new tools in tiered health systems



Recommandations 2010 de l'OMS sur Xpert

- Xpert MTB/RIF devrait être utilisé comme test initial de diagnostic chez les patients suspects de TB-MR ou de TB associée au VIH

(Forte recommandation)

- Xpert MTB/RIF peut être considéré comme test de second niveau après la microscopie là où la TB-MR et le VIH sont peu prévalents, spécialement pour test diagnostic pour les expectorations à frottis négatif.

(Recommandation conditionnelle)

*Les enfants sont inclus dans ces recommandations
Approprié pour le district et centre de santé*

Xpert MTB/RIF: principes et procédures (1)

Pour Sample Reagent into sample tube.

Incubate for 15 minutes at room temperature.

(Acceptable sample types: unprocessed sputum or sediment from concentrated specimen.)



1

Pipette diluted sample into cartridge.



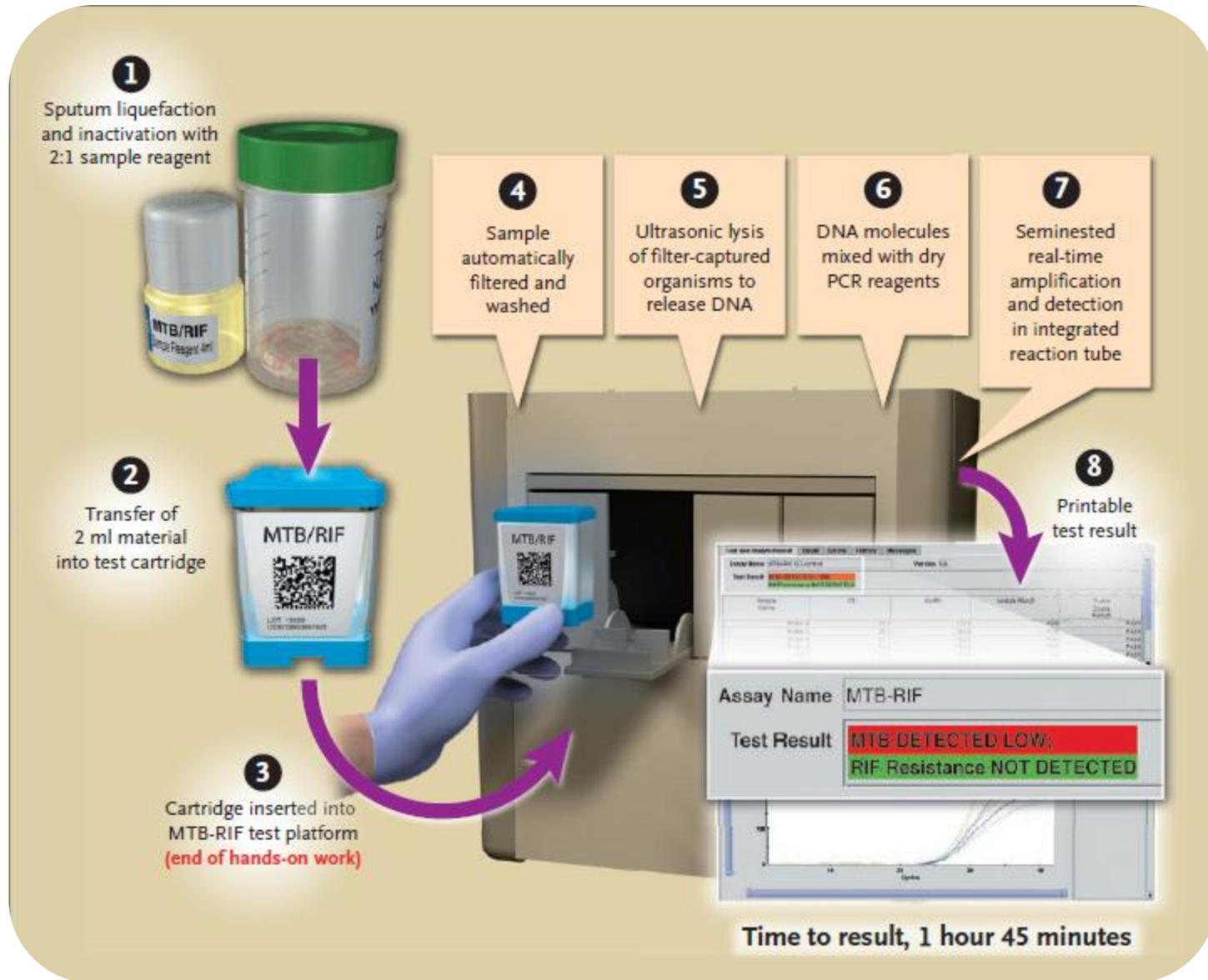
2

Insert cartridge and start assay.



3

Xpert MTB/RIF: principes et procédures (2)



Résultats en temps réel directement sur l'ordinateur



Evaluation de Xpert MTB/RIF

Trois types d'études

1. Etudes multi-centres de validation clinique (coordonnées par FIND)
 - 1,730 sujets sur 5 sites d'évaluation (4 pays)
2. Etudes de démonstration (coordonnées par FIND)
 - 6,648 sujets sur 9 sites d'évaluation (6 pays)
3. Etudes mono-centriques d'évaluation (menées par investigateurs)
 - 4,575 sujets dans 12 études (9 pays)

Etudes multi-centres FIND de validation

4 sites de géographie et épidémiologie différentes

Sensitivité générale d'un simple test Xpert 92.2%

	UPCH
HIV	2%
TB (C+)	61%
MDR TB	7%

HIV	5%
TB (C+)	42%
MDR TB	31%

	Hinduja
HIV	5%
TB (C+)	60%
MDR TB	50%

Frottis-négatif/ Culture-positive:
Simple test Xpert - 72.5% sensibilité;
Deux tests 85.1%; Trois tests 90.2%

	UCT	SAMRC
HIV	77%	72%
TB (C+)	39%	13%
MDR TB	10%	9%

Détection de la résistance à la Rifampicine
sensitivité 98%; spécificité 99%

Etudes multi-centres FIND de démonstration

9 laboratoires de district et sous-district et centres de microscopie dans 6 pays

Sensitivité

TB PULMONAIRE

Frottis pos. / Culture pos. **98 %**

Frottis neg. / Culture pos. **77%**

Lima	Peru
HIV	3%
TB (C+)	16.8% (126/752)
MDR TB	8.1%

VIH + **82% sensivité**

VIH - **91% sensivité**

HIV	100%
TB (C+)	42.3% (120/284)
MDR TB	2.2% (3/134)

RESISTANCE à la RIFAMPICINE

Sensitivité **95%**

Spécificité **98%**

Baku	Azerbaijan
HIV	6%
TB (C+)	47.5% (179/377)
MDR TB	22.4% (52/232)

Vellore	India
HIV	<1%
TB (C+)	9.8% (73/744)
MDR TB	6.7% (6/90)

Manila	Philippines
HIV	<1%
TB (C+)	20.3% (12/59)
MDR TB	53.7% (116/216)

Cape Town	South Africa
HIV	77% (K), 30% (P)
TB (C+)	26.4% (289/1096)
MDR TB	3.9% (17/437)

Sensitivité & spécificité d'Xpert et de la microscopie par statut VIH

	HIV positive	HIV negative	HIV negative or unknown	p value*
Sensitivity in culture-positive samples				
Smear microscopy	86/193 (44.6%, 37.7-51.6)	234/341 (68.6%, 63.5-73.3)	613/848 (72.3%, 69.2-75.2)	<0.0001
MTB/RIF test	173/210 (82.4%, 76.7-86.9)	304/335 (90.7%, 87.2-93.4)	760/823 (92.3%, 90.3-94.0)	0.0849
Sputum positive	84/86 (97.7%, 91.9-99.4)	204/206 (99.0%, 96.5-99.7)	553/562 (98.4%, 97.0-99.2)	0.2167
Sputum negative	89/124 (71.8%, 63.3-78.9)	100/129 (77.5%, 69.6-83.9)	207/261 (79.3%, 74.0-83.8)	0.8976
Specificity in non-tuberculosis samples				
Smear microscopy	660/660 (100.0%, 99.4-100.0)	1054/1060 (99.4%, 98.8-99.7)	3040/3058 (99.4%, 99.1-99.6)	0.2545
MTB/RIF test	389/392 (99.2%, 97.8-99.7)	748/753 (99.3%, 98.5-99.7)	2457/2484 (98.9%, 98.4-99.3)	0.2246

Data are number of positive results/number tested (%; 95% CI). On the basis of the p values, the performance of the MTB/RIF test in this study did not differ significantly in patients who were HIV positive compared with those who were HIV negative or who were not tested for HIV infection, while the sensitivity of smear microscopy was significantly reduced in patients who were HIV positive. MTB=*Mycobacterium tuberculosis*. RIF=rifampicin. *Determined by use of the Cochran-Mantel-Haenszel method comparing patients who are HIV positive with those whose statuses are HIV negative or unknown.

Table 5: Sensitivity and specificity of smear microscopy (two to three microscopy examinations as per routine practice) and a one-off direct MTB/RIF test, stratified by HIV status of patients

Etudes mono-centriques d'évaluation

Différents types d'études et différentes populations, échantillons pulmonaires et extra-pulmonaires

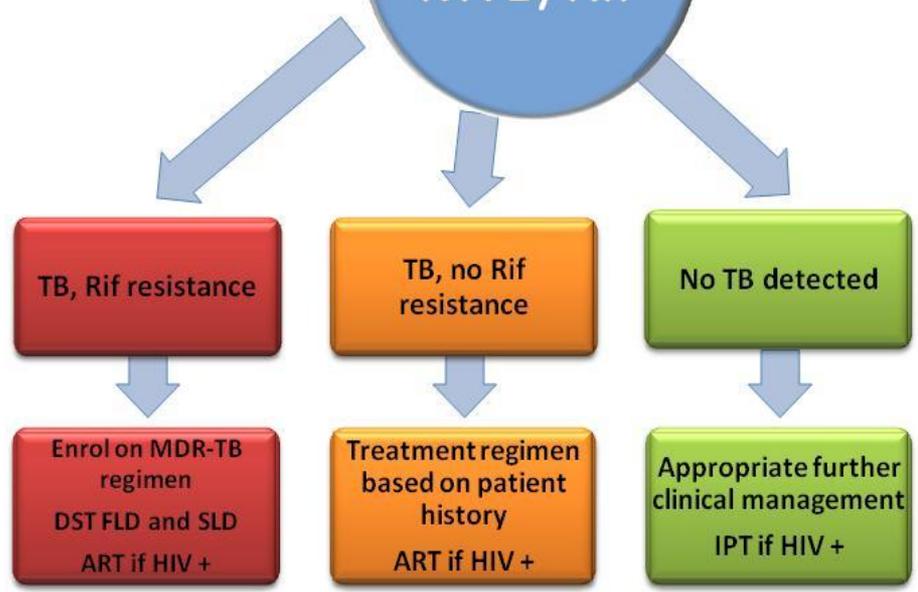
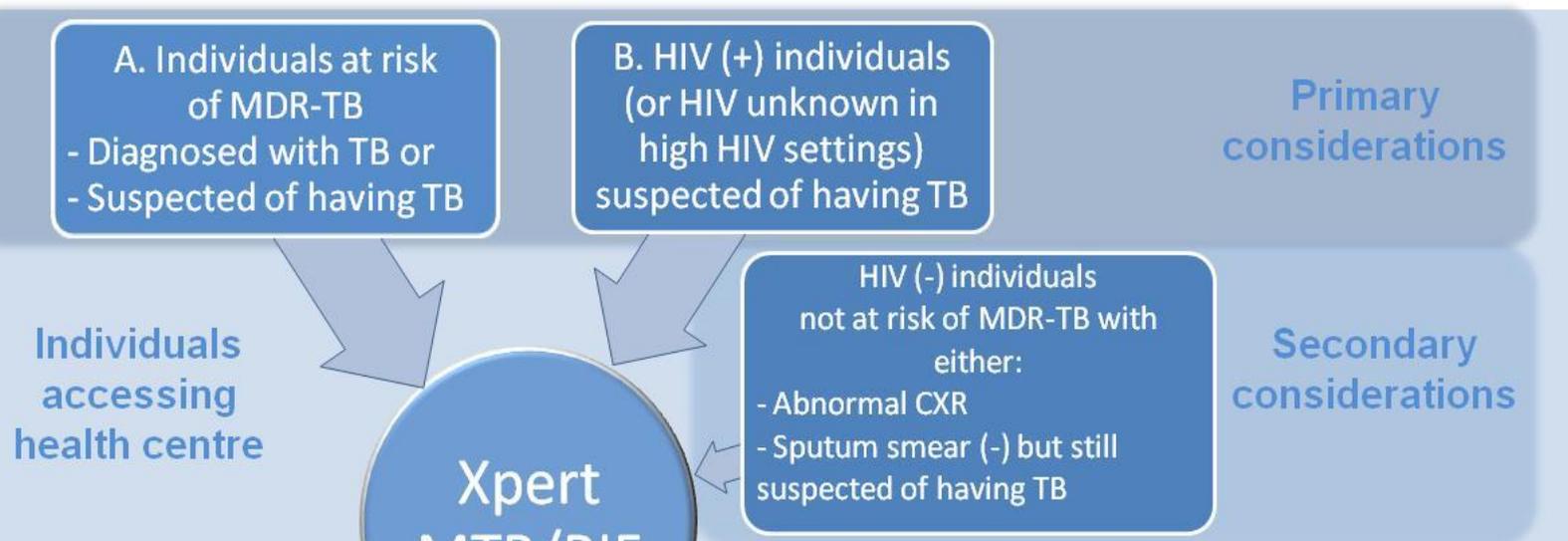
Détection de la TB

- Sensitivité approximative d'ensemble 92%
- Spécificité approximative d'ensemble 98%

Détection de la résistance à la rifampicine

- Sensitivité approximative d'ensemble 98%
- Spécificité approximative d'ensemble 99%

Sélection des patients sur base de l'analyse de risque



Positionnement et critères de sélection des sites pour introduction de Xpert MTB/RIF

1. Idéalement au niveau intermédiaire, pas au niveau du laboratoire central ou de référence
2. Ampleur du problème de TB résistante ou associée au VIH
3. Charge de travail actuelle ou estimée dans le centre de santé (en prenant compte le système “4 modules” d’une capacité de 15-20 tests/jour)
4. Infrastructure: apport électrique stable, sécurité de la pièce, ordinateur et cartouches, température ambiante adéquate
5. Disponibilité de personnel qui peut être formé, réalise les tests et garde l’équipement en bon ordre
6. Centre vers lequel le transport d’échantillons ou la référence de patients est possible
7. **Capacité suffisante de traitement pour la TB sensible et la TB-MR**

Considérations pratiques et opérationnelles

- ✓ **Plateforme technologique** pour autres diagnostics (MRSA, MST, dans le futur charge virale VIH)
- ✓ N'élimine pas la **microscopie conventionnelle, culture et tests de sensibilité aux médicaments**
- ✓ Demande un **apport électrique constant**
- ✓ Gamme de **températures ambiantes de fonctionnement** max. 30C° (sous révision)
- ✓ Nécessite un **espace de stock pour les cartouches** (à 2-28C°), durée de conservation 18 mois
- ✓ **Capacité** pour un système à 4 modules est de 15-20 tests/jour (en fonction des heures de travail, chaque test 100 min.)
- ✓ Nécessite une **calibration annuelle**
- ✓ Nécessite des **mesures de bio-sécurité** similaires à celles de la microscopie conventionnelle

Tarifs préférentiels et pays éligibles*

Afghanistan	Chile	Ghana	Libya	Pakistan	Sudan, South
Albania	China	Grenada	Lithuania	Palau	Suriname
Algeria	Colombia	Guatemala	Macedonia	Panama	Swaziland
Angola	Comoros	Guinea	Madagascar	Papua New Guinea	Syria
Antigua and Barbuda	Congo, Democratic Republic of the	Guinea-Bissau	Malawi	Paraguay	Tajikistan
Argentina	Congo, Republic of the	Guinea, Equatorial	Malaysia	Peru	Tanzania
Armenia	Costa Rica	Haiti	Maldives	Philippines	Thailand
Azerbaijan	Cote d'Ivoire	Honduras	Mali	Romania	Timor-Leste
Bangladesh	Croatia	India	Mauritania	Russia	Togo
Belarus	Cuba	Indonesia	Mauritius	Rwanda	Tonga
Belize	Djibouti	Iraq	Mexico	Saint Kitts and Nevis	Tunisia
Benin	Dominica	Jamaica	Micronesia, Federated States of	Saint Lucia	Turkmenistan
Bolivia	Dominican Republic	Jordan	Moldova	Saint Vincent & the Grenadines	Tuvalu
Bosnia and Herzegovina	Ecuador	Kazakhstan	Mongolia	Samoa	Uganda
Botswana	Egypt	Kenya	Montenegro	Sao Tome and Principe	Ukraine
Brazil	El Salvador	Kiribati	Morocco	Senegal	Uruguay
Bulgaria	Eritrea	Korea, North	Mozambique	Serbia	Uzbekistan
Burkina Faso	Estonia	Kosovo	Myanmar (Burma)	Seychelles	Vanuatu
Burundi	Ethiopia	Kyrgyzstan	Namibia	Sierra Leone	Venezuela
Cambodia	Fiji	Laos	Nauru	Solomon Islands	Vietnam
Cameroon	Gabon	Latvia	Nepal	Somalia	Western Sahara
Cabo Verde	Gambia, The	Lebanon	Nicaragua	South Africa	Yemen
Central African Republic	Gaza and West Bank	Lesotho	Niger	Sri Lanka	Zambia
Chad	Georgia	Liberia	Nigeria	Sudan	Zimbabwe



**Système GeneXpert
4 modules**

**avec desktop – 17'000 \$
avec laptop – 17'500 \$**

Cartouche – 16.86 \$

***as of 19.02.2011**

Coûts d'installation et d'utilisation

Sample annual itemized budget

	Item	Cost	Comment	
A	Equipement	GeneXpert 4 modules avec ordi portable (Ex-Works price)	\$17,500.00	>60% price reduction compared to EU/US
B		Expédition	\$1,000.00	Depends on destination
C		Source d'électricité ininterrompue	\$500.00	Local purchase, depends on the market
D		Imprimante	\$200.00	Local purchase, depends on the market
E	Maintenance	Coûts annuels de calibration	\$1,800.00	Highest price if done in Cepheid Toulouse
F	Consommables	Coûts par cartouche	\$16.86	75% price reduction compared to EU
G		Nombre de jours de travail par an	250	Number can vary depending on local context
H		Nombre moyen de tests/machine/jour	15	Number can vary depending on working hours
I		Nombre moyen de tests/1 an/utilisation max de la machine	3750	G*H
J		Pertes pour dégâts/erreurs (estimation haute 10%)	375	10% of I
K	Coûts RH	Salaire annuel technicien	\$5,000.00	Country-specific
L		Assistance technique et formation	\$5,000.00	Depends on the needs
M	Coûts d'installation		\$19,200.00	A+B+C+D
N	Coûts d'utilisation (annuel, 1 instrument)		\$71,347.50	E+F*(I+J)
O	GRAND TOTAL		\$100,547.50	N+M+L+K

Site web pour le suivi de déploiement d'Xpert MTB/RIF

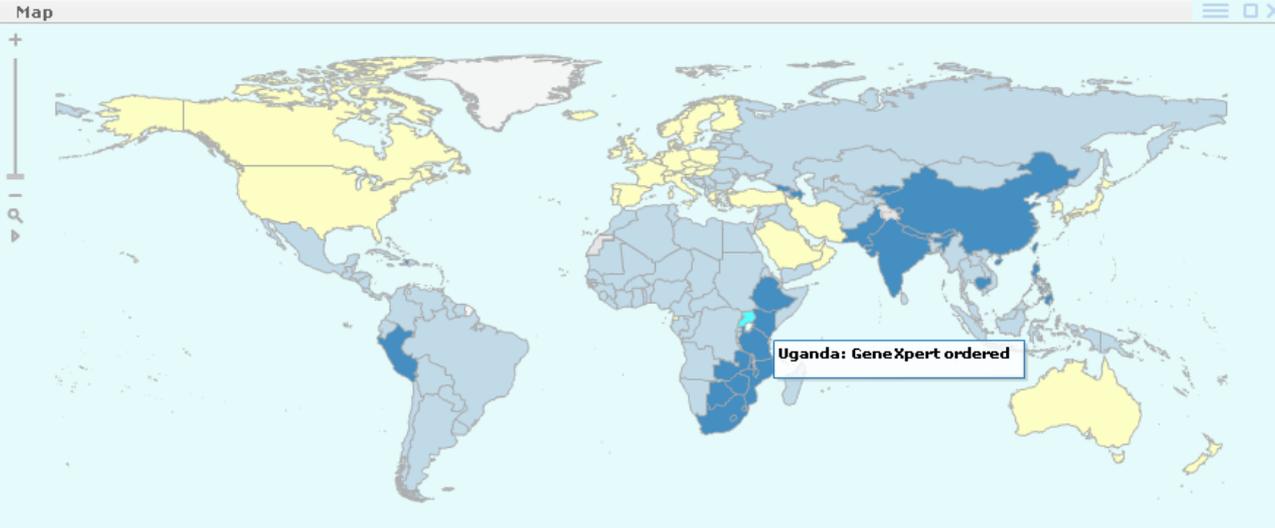
Commande des pays

 **World Health Organization** Information provided by FIND
GeneXpert ordered

[View more indicators](#) [Filter by WHO region](#) [Help](#)

Table	Country	Data
	Haiti	GeneXpert ordered
	Georgia	GeneXpert ordered
	India	GeneXpert ordered
	Zimbabwe	GeneXpert ordered
	Kenya	GeneXpert ordered
	Ethiopia	GeneXpert ordered
	Pakistan	GeneXpert ordered
	Cambodia	GeneXpert ordered
	Zambia	GeneXpert ordered
	United Republ...	GeneXpert ordered
	Azerbaijan	GeneXpert ordered
	Uganda	GeneXpert ordered
	Swaziland	GeneXpert ordered
	Malawi	GeneXpert ordered
	South Africa	GeneXpert ordered
	Mozambique	GeneXpert ordered
	Philippines	GeneXpert ordered
	Lesotho	GeneXpert ordered
	Kyrgyzstan	GeneXpert ordered
	Peru	GeneXpert ordered
	Botswana	GeneXpert ordered

Map



Use your mouse to select data. Use Ctrl-key to make multiple selections. Click on the right mouse button to clear selections.

Legend

- No GeneXpert yet
- GeneXpert ordered
- Not eligible for preferential pricing
- Not applicable
- No data

©WHO 2011. All Rights Reserved. Map Disclaimer.

Windows taskbar: Start, Internet Explorer, Firefox, Google Chrome, Outlook, WHO | Wor..., J:\DivData\..., WHO Policy ..., STAG 3a se..., Microsoft Ex..., EN, 5:02 PM

Site web pour le suivi de déploiement d'Xpert MTB/RIF

Plans des pays et des partenaires

World Health Organization

Information provided to WHO by countries and partners
Number of modules planned

View more indicators Filter by WHO region

Information provided to WHO by countries and partners

- Number of modules planned
- Number of cartridges planned
- Implementer information available
- Reported problems

Bangladesh	0
Barbados	Not eligible for preferential ...
Belarus	0
Belgium	Not eligible for preferential ...
Belize	0
Benin	0
Bhutan	0
Bolivia (Pluri...	0

©WHO 2011. All Rights Reserved. Map Disclaimer.

World Health Organization

Monitoring of Xpert MTB/RIF roll-out

Uganda Updated: 1 June, 2011

Country/partner reported procurement and plans

Procurement of GeneXpert instruments

Partner	Details
University of California San Francisco (USA)	- Procured
AISPO (Italy)	- Procured
FIND	- Procured
Johns Hopkins School of Medicine (USA)	- Procured
MSF (France)	- Procured
PEPFAR	- 2 planned in 2011, as part of EMRG project (1 reference lab, 1 clinic)

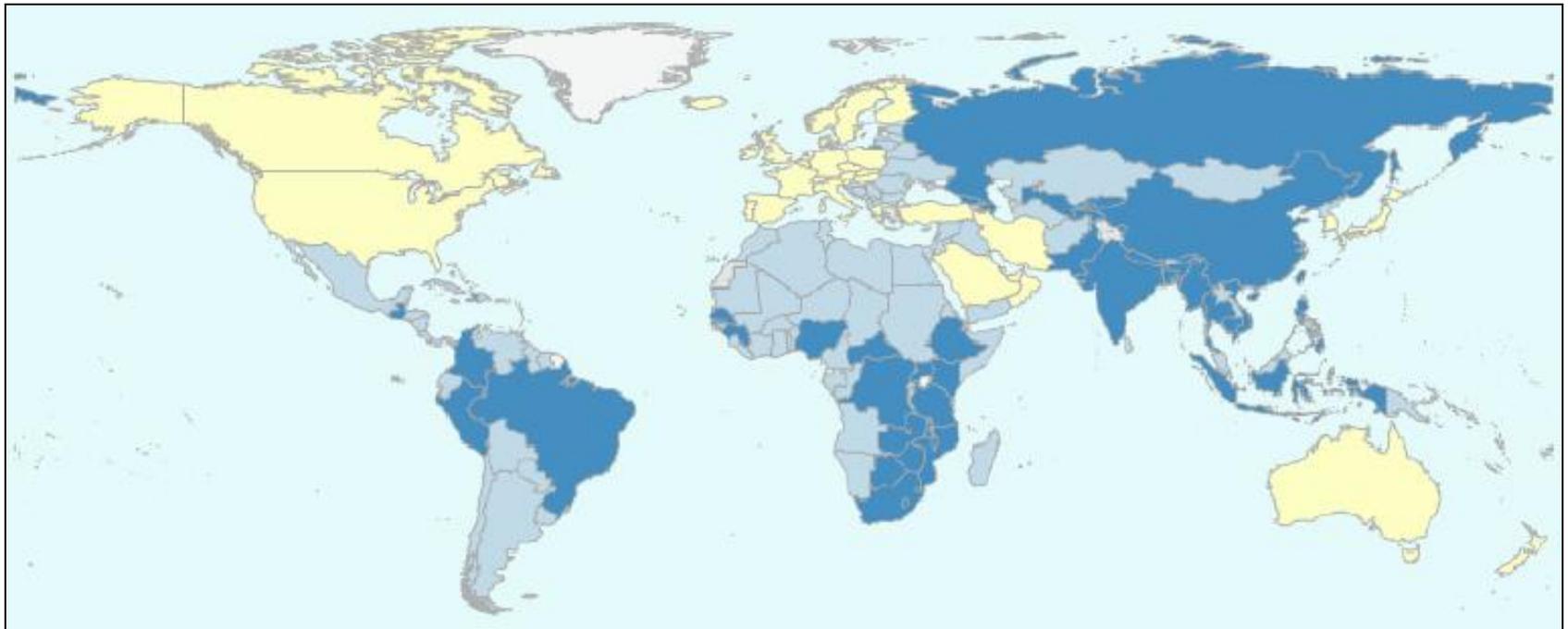
Procurement of Xpert MTB/RIF cartridges

Partner	Details

Reported problems:
None

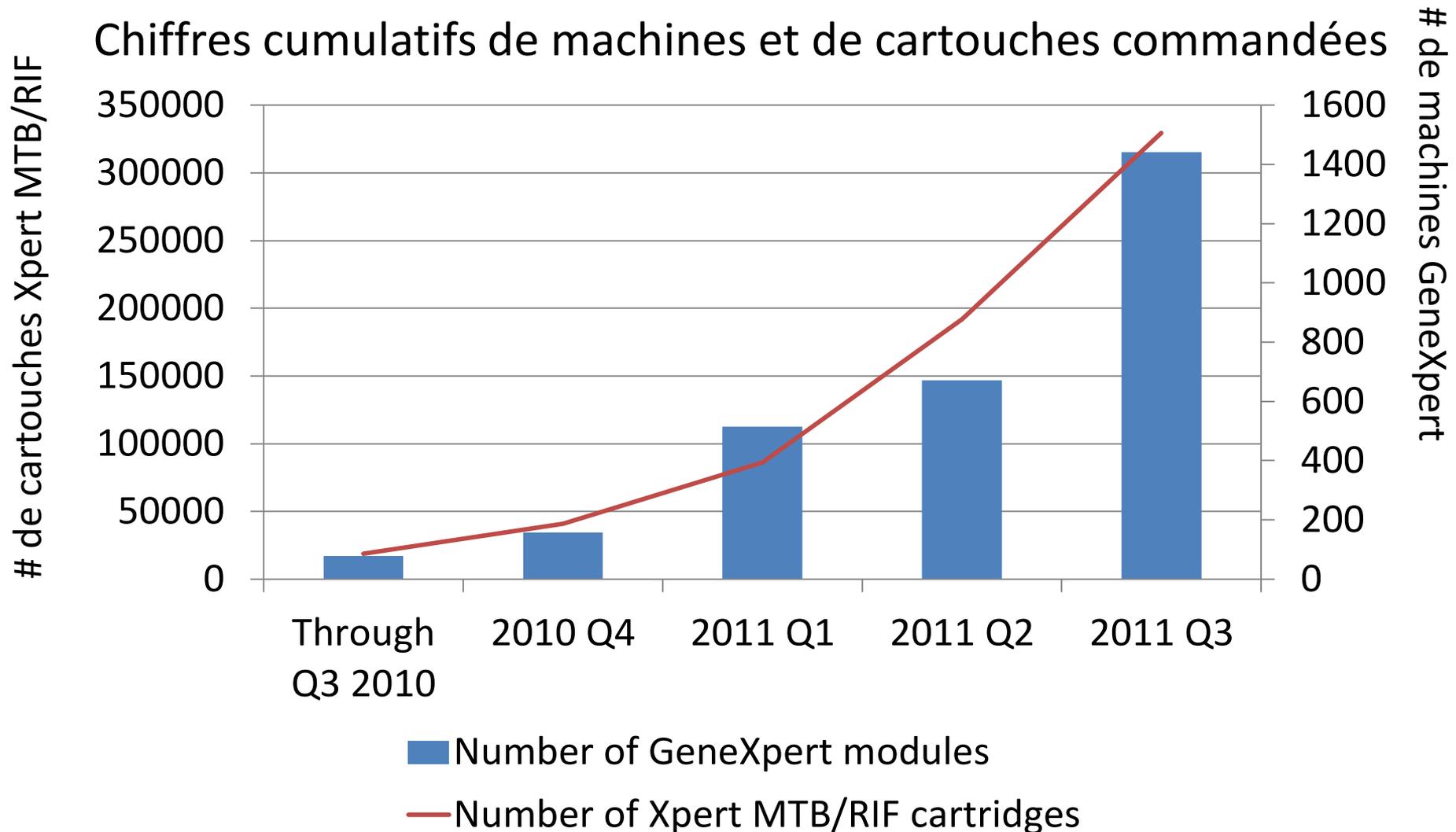
Déploiement d'Xpert MTB/RIF

40 pays ont commandé un total de 279 machines GeneXpert (1,441 modules) à prix préférentiels, au 30 Septembre 2011



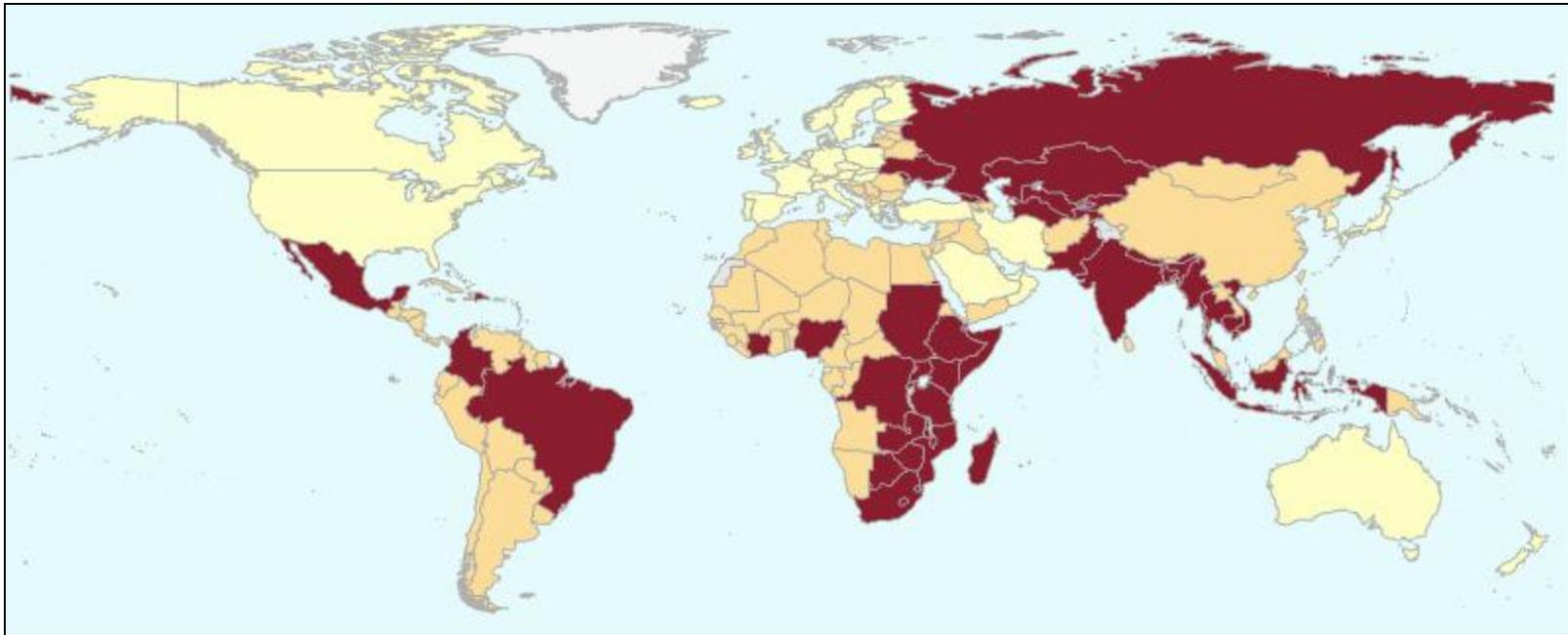
-  GeneXpert commandé
-  Pas encore de GeneXpert
-  Pas éligible pour tarif préférentiel

Déploiement d'Xpert MTB/RIF



Déploiement d'Xpert MTB/RIF

L'OMS collecte les informations sur les commandes, les sources de financement, le positionnement des machines, et tous problèmes d'utilisation rencontrés sur le terrain



- 41 pays pour lesquels les programmes nationaux TB et/ou les partenaires ont échangé des informations sur les commandes, plans ou problèmes

Prochaines étapes

1. Coordination et suivi du déploiement

- STB coordonne, collecte et partage l'information sur les **progrès et les plans des pays et des partenaires**, ainsi que les ventes et les problèmes rapportés par les pays
- STB organisera une **réunion pour les premiers utilisateurs** 2ème trimestre 2012 pour partager les expériences

2. Collecter l'évidence pour le passage à échelle

- STB invite les pays et partenaires à **soumettre leurs données**
- STB collabore avec le constructeur pour **revoir les propriétés de l'ordinateur GeneXpert** pour permettre la collecte des indicateurs-clés

3. Réviser les directives

- Sur les algorithmes de diagnostic, la sélection des sites, les considérations opérationnelles en fonction des **leçons apprises et partagées par les pays et les partenaires** pour permettre le passage à échelle à partir de 2012

4. S'assurer de la qualité de performance des labos

- **Système de validation du laboratoire** (lots d'échantillons à distribuer aux labos qui achètent et calibrent les machines) à mettre en place et sera évalué par STB/TBL

5. Evaluation des données sur la performance de Xpert MTB/RIF

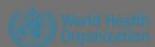
- Réunion prévue au 4ème trimestre de 2012 pour **évaluer la performance de Xpert MTB/RIF** (y compris TB extrapulmonaire et TB pédiatrique)

Documents disponibles

2011

Automated Real-time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF System

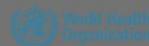
Policy Statement



2011

Rapid Implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test

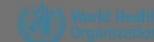
Technical and Operational 'How-to' Manual: Practical considerations



2011

Prerequisites to country implementation of Xpert MTB/RIF and key action points at country level.

Checklist



Acknowledgements

Chris Gilpin

gilpinc@who.int