

Section de Médecine Clinique
Département de Santé et Médecine Communautaire
Institut de Santé Globale



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE
Institut de santé globale

Thesis prepared under the direction of Professor François Chappuis

Epidemiology of persistent febrile illnesses in Eastern Nepal

2. Summary in English

Introduction:

Persistent febrile illness (PFI), defined as fever lasting over 7 days, is a neglected field of clinical research in low- and middle-income countries (LMICs), in contrast with acute undifferentiated fever (AUF). PFI is a broader and more practical definition than the classical fever of unknown origin (FUO). Determining the differential diagnosis of PFI in the rural tropics, including Nepal, is difficult due to the lack of available diagnostic tools and laboratory resources. This leads to failure to establish a confirmatory diagnosis, resulting in inadequate clinical management of patients including the improper use of antibiotics, a main driver of microbial antibiotic resistance. In addition, the wide use of antibiotics in the community decreases the yield of bacterial culture, a key tool to diagnose systemic bacterial infections.

This Ph.D. study was carried out as a nested study within the framework of the Neglected Infectious Diseases DIAGNosis (NIDIAG) study, which investigated the etiologies of PFI cases admitted to hospitals in four LMICs, i.e. Cambodia, Democratic Republic of Congo (DRC), Nepal and Sudan, with a focus on potentially severe and treatable conditions: amoebic liver abscess, brucellosis, enteric fever, leptospirosis, malaria, rickettsial diseases, tuberculosis, visceral leishmaniasis, human African trypanosomiasis and HIV/AIDS (NIDIAG's target conditions). In this thesis, we present a systematic review of the literature on the causes of PFI in Nepal, then report the results of the NIDIAG study arm conducted in eastern Nepal and the extent and risk factors of antibiotic use pre- and post-hospital admission in Nepal and the three other countries.

Methods:

To achieve the objective of generating evidence on the causes for prevalent PFI in Nepal, we first performed a systematic literature review to describe published data on the burden of NIDIAG target conditions in Nepal. We then implemented a prospective diagnostic study in a tertiary teaching hospital (B. P. Koirala Institute of Health Sciences, or BPKIHS) and a secondary health care facility (Dhankuta District Hospital) in eastern Nepal. Consecutive patients ≥ 5 years with ≥ 7 days fever without a confirmed diagnosis were enrolled. A standard set of diagnostic tests were conducted on-site and in national and international reference laboratories to determine the infectious etiology of PFI, and clinical or laboratory features associated with visceral leishmaniasis (VL) were searched for. We nested a cross-sectional study in the overall NIDIAG persistent fever study describing the prevalence of antibiotic intake and the type of antibiotics before and after study inclusion in the six health care facilities in Nepal, Cambodia, DRC and Sudan.

Results:

A total of 3,218 articles were extracted through the systematic search of standard literature databases, and 73 studies were included in the systematic review. As there were no published articles dedicated on PFI in Nepal, we focused on the epidemiological, diagnostic and treatment (including antibiotic bacterial resistance) data on individual NIDIAG target conditions occurring or likely to occur in Nepal.

Malaria and VL are endemic in the Terai lowlands with a decreasing incidence trend, while tuberculosis remains a major public health problem in the whole country. Leptospirosis, rickettsiosis and brucellosis constitute a sizeable proportion of diagnoses identified in studies conducted on AUF but are overlooked in clinical practice due to the lack of available field diagnostic tools. In contrast, enteric fever tends to be over-diagnosed, due to the lack of specificity of diagnostic tests available at the primary and secondary care level. Of note is that the large majority of diagnostic studies conducted on AUF concerned the Kathmandu valley.

In the prospective observational study, a total of 425 patients with febrile episodes of ≥ 7 days were enrolled at BPKIHS between March 2013 and September 2014. Of these, 251 (59.1%) were male and the participants' mean age was 34 years (SD 19; range: 5-86 years). Two hundred and thirteen patients (50.1%) were enrolled during the dry season. A final diagnosis was reached in 225 (52.9%) patients, while diagnosis remained undefined in 200 (47.1%) patients. The diagnosis of any target condition was made in 129 (31.2%) patients, the most frequent being VL (n=52; 12.5%), followed by rickettsiosis (n=22; 5.3%), tuberculosis (n=21; 5%), leptospirosis (n=21; 5.0 %) and enteric fever (n=5; 1.2%). Four cases of borreliosis were confirmed by RT-PCR for the first time in Nepal, but the *Borrelia* species could not be identified. No cases of malaria or brucellosis were diagnosed. Eleven (2.6%) patients had a confirmed diagnosis of more than one target condition. The main non-target conditions were upper respiratory tract infections (n=30; 7.2%), urinary tract infections (n=26; 6.3%), and pneumonia (n=12; 2.9%). Clinical and laboratory parameters significantly associated with VL were anemia (positive likelihood ratio (LR+): 4.0), hepatomegaly (LR+: 4.0), splenomegaly (LR+: 7.6) and leucopenia (LR+: 8.7).

In Cambodia, DRC, Nepal and Sudan the use of one or more antibiotics prior to consultation or admission for PFI was reported in 428 (22.1%) of 1,939 participants enrolled in the NIDIAG study. The highest rate was found in Nepal (207/583: 35.5%), with multiple antibiotics used in 96 patients (46.8%). Antibiotic use prior to study inclusion was more frequent in children and adolescents than in adults (adjusted risk ratio (aRR) 1.44; 95%CI 1.15-1.77), but threefold less in those over 65 years old (aRR 0.37; 95%CI 0.20-0.61). We found no clinical symptoms or signs to be strongly associated with antibiotic use prior to study inclusion. 49.5% of pre-inclusion antibiotic courses were discontinued and not replaced at the time of study inclusion, ranging from 29.3% (Sudan) to 68% (in Nepal).

Conclusions:

The differential diagnosis of persistent fever in Nepal is highly variable and includes both pathogen-specific (e.g. VL, tuberculosis) and non-pathogen specific conditions (e.g. pneumonia). We propose a diagnostic approach that include clinical and laboratory features to guide first-line treatment for the management of patients with PFI in Eastern Nepal. Improved diagnosis should lead to a better management of antibiotic use, as overuse is rampant in Eastern Nepal and more generally in LMICs.

3. Summary in French

Introduction :

La maladie fébrile persistante (MFP), définie comme une fièvre qui dure plus de 7 jours, est un domaine négligé de la recherche clinique dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI), par opposition à la fièvre aiguë. La MFP est une définition plus large et plus pratique que la fièvre d'origine inconnue. Il est difficile de déterminer le diagnostic différentiel de la MFP dans les zones tropicales rurales, y compris au Népal, en raison du manque d'outils de diagnostic et de ressources de laboratoire disponibles. Cela conduit à l'impossibilité d'établir un diagnostic de confirmation, menant à une gestion clinique inadéquate des patients, y compris l'utilisation inappropriée des antibiotiques, un des principaux facteurs de résistance microbienne aux antibiotiques. En outre, l'utilisation répandue des antibiotiques dans la communauté diminue le rendement de la culture bactérienne, un outil essentiel pour diagnostiquer les infections bactériennes systémiques.

Ce doctorat a été réalisé sous forme d'étude intégrée dans le projet de recherche NIDIAG (Neglected Infectious Diseases DIAGnosis), qui a examiné les étiologies des cas de MFP admis dans les hôpitaux de quatre PRFI (Cambodge, République démocratique du Congo (RDC), Népal et Soudan), en mettant l'accent sur des affections potentiellement graves et traitables : abcès amibien du foie, brucellose, fièvre entérique, leptospirose, paludisme, rickettsioses, tuberculose, leishmaniose viscérale, trypanosomiase humaine africaine et VIH/SIDA (les infections « cibles » de NIDIAG). Dans cette thèse, nous présentons une revue systématique de la littérature sur les causes de MFP au Népal, puis nous rapportons les résultats du bras d'étude de NIDIAG mené dans l'est du Népal, ainsi que l'étendue et les facteurs de risque de l'utilisation des antibiotiques avant et après admission à l'hôpital au Népal et dans les trois autres pays.

Méthodes :

Pour atteindre l'objectif de générer des évidences sur les causes de MFP au Népal, nous avons d'abord effectué une revue systématique de la littérature pour décrire les données publiées sur le fardeau des infections cibles de NIDIAG dans ce pays. Nous avons ensuite mis en œuvre une étude diagnostique prospective dans un hôpital universitaire de référence (le B. P. Koirala Institute of Health Sciences, ou BPKIHS) et un hôpital de district (Dhankuta District Hospital) dans l'est du Népal. Les patients âgés de > 5 ans avec ≥ 7 jours de fièvre sans diagnostic confirmé au moment de la première consultation ont été enrôlés dans l'étude. Un panel standard de tests de diagnostic a été effectué sur place et dans des laboratoires de référence nationaux et internationaux afin de déterminer l'étiologie infectieuse de la MFP, et les caractéristiques cliniques ou de laboratoire associées à la leishmaniose viscérale (LV) ont été recherchées. Nous avons aussi intégré une étude transversale dans l'étude globale NIDIAG décrivant la prévalence de la prise d'antibiotiques et le choix des antibiotiques avant et après inclusion dans l'étude dans les six hôpitaux au Népal, Cambodge, RDC et Soudan.

Résultats :

Un total de 3 218 articles ont été extraits des bases de données de littérature scientifiques, et 73 études ont été incluses dans la revue systématique. Comme aucun article n'a été publié sur les MFP au Népal, nous nous sommes concentrés sur les données épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques (y compris la résistance bactérienne aux antibiotiques) des infections ciblées par NIDIAG et présentes - ou susceptibles d'être présentes - au Népal. Le paludisme et la LV sont endémiques dans la plaine du Teraï avec une tendance à la baisse de l'incidence, tandis que la tuberculose reste un problème majeur de santé publique dans l'ensemble du pays. La leptospirose, la rickettsiose et la brucellose constituent une proportion importante des diagnostics identifiés dans les études menées sur les fièvres aiguës, mais sont négligées dans la pratique clinique en raison du manque de disponibilité d'outils diagnostiques de terrain. En revanche, la fièvre entérique a tendance à être sur-diagnostiquée, en raison du manque de spécificité des tests diagnostiques disponibles au niveau des soins de santé primaires et secondaires. Il est à noter que la grande majorité des études diagnostiques menées sur les fièvres aiguës ont été menées dans la vallée de Katmandou.

Dans l'étude observationnelle prospective, un total de 425 patients présentant des épisodes fébriles de plus de 7 jours ont été recrutés au BPKIHS entre mars 2013 et septembre 2014. Parmi eux, 251 (59,1%) étaient de sexe masculin et l'âge moyen des participants était de 34 ans (écart-type: 19; intervalle: 5-86 ans). Deux cent treize patients (50,1%) ont été recrutés pendant la saison sèche. Un diagnostic final a été établi chez 225 (52,9%) patients, tandis que le diagnostic est resté indéterminé chez 200 (47,1%) patients. Le diagnostic d'au moins une infection cible a été posé chez 129 (31,2%) patients, la plus fréquente étant la LV (n=52; 12,5%), suivie des rickettsioses (n=22; 5,3 %), de la tuberculose (n=21; 5%), de la leptospirose (n=21; 5,0%) et de la fièvre entérique (n=5; 1,2%). Quatre cas de borreliose ont été confirmés par RT-PCR pour la première fois au Népal, mais l'espèce de *Borrelia* n'a pas pu être identifiée. Aucun cas de paludisme ou de brucellose n'a été diagnostiqué. Onze (2,6%) patients ont eu un diagnostic confirmé de plus d'une infection cible. Les principales autres maladies infectieuses étaient les infections des voies respiratoires supérieures (n=30; 7,2%), les infections urinaires (n=26; 6,3%) et les pneumonies (n=12; 2,9%). Les paramètres cliniques et de laboratoire associés de manière significative à la LV étaient l'anémie (rapport de vraisemblance positif (LR+): 4,0), l'hépatomégalie (LR+: 4,0), la splénomégalie (LR+: 7,6) et la leucopénie (LR+ : 8,7).

Au Cambodge, en RDC, au Népal et au Soudan, l'utilisation d'un ou plusieurs antibiotiques avant la consultation ou l'admission pour une MFP a été rapportée par 428 (22,1 %) des 1939 participants inclus dans l'étude NIDIAG. Le taux le plus élevé a été constaté au Népal (207/583; 35,5%), avec l'utilisation de plusieurs antibiotiques chez 96 patients (46,8%). L'utilisation d'antibiotiques avant l'inclusion dans l'étude était plus fréquente chez les enfants et les adolescents que chez les adultes (ratio de risque ajusté (RRA) = 1,44; 95% IC: 1,15-1,77), mais trois fois moins fréquentes chez les personnes de plus de 65 ans (RRA = 0,37; 95% IC: 0,20-0,61). Nous n'avons constaté aucun symptôme ou signe clinique fortement associé à l'utilisation d'antibiotiques avant l'inclusion dans l'étude. 49,5% des traitements antibiotiques avant l'inclusion dans l'étude ont été interrompus sans être remplacés

au moment de l'inclusion dans l'étude, cette proportion allant de 29,3% (au Soudan) à 68% (au Népal).

Conclusion :

Le diagnostic différentiel de la fièvre persistante au Népal est très variable et comprend à la fois des infections spécifiques (ex: LV, tuberculose) et non-spécifiques à un agent pathogène (ex: pneumonie). Nous proposons une approche diagnostique qui inclut des caractéristiques cliniques et de laboratoire pour guider le traitement de première ligne des patients atteints de MFP dans l'est du Népal. L'amélioration du diagnostic devrait permettre une meilleure gestion de l'utilisation des antibiotiques, car leur surutilisation est endémique dans l'est du Népal et plus généralement dans les PRBI.