

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION -----	1
 PREMIERE PARTIE : RAPPELS	
I. Généralités -----	3
I.1. Historique-----	3
I.2. Etiopathogénie -----	3
I.2.1. Agent pathogène-----	3
I.2.2. Mode de transmission-----	4
I.3. Diagnostic de la tuberculose pulmonaire -----	5
I.3.1. Examen microscopique-----	6
I.3.2. Culture -----	7
I.3.3. Autres examens complémentaires -----	7
I.3.4. Diagnostic de la TPM- -----	8
I.4. Traitement -----	11
I.4.1. Schéma thérapeutique -----	11
I.4.2. Surveillance et contrôle-----	12
I.4.3. Préventions -----	12
II. Test GeneXpert -----	13
II.1. Recommandations -----	13
II.2. Principes -----	14
II.3. Utilisations-----	15
 DEUXIEME PARTIE : METHODES ET RESULTATS	
I. METHODES-----	19
I.1. Caractéristiques du cadre de l'étude -----	19
I.2. Type d'étude -----	22
I.3. Durée de l'étude -----	24
I.4. Période de l'étude -----	24
I.5. Population d'étude-----	24

I.5.1. Critères d'inclusion-----	24
I.5.2. Critères d'exclusion -----	24
I.6. Mode d'échantillonnage -----	24
I.7. Taille de l'échantillon-----	24
I.8. Variables étudiées -----	25
I.9. Mode de collecte des données -----	25
I.10. Mode d'analyse des données -----	25
I.11. Calculs et tests statistiques utilisés avec leurs conditions d'application- -----	26
I.12. Limites de l'étude -----	27
I.13. Considérations éthiques -----	27
II. RESULTATS -----	28
II.1. Caractéristiques de la population pour l'étude -----	28
II.1.1. Genre -----	28
II.1.2. Cas -----	29
II.1.3. Nature du prélèvement -----	30
II.2. Performance du GeneXpert face à la culture -----	30
II.2.1. Performance générale du GeneXpert face à la culture-----	30
II.2.2. Performance du GeneXpert face à la culture selon l'âge -----	31
II.2.3. Performance du GeneXpert face à la culture selon le genre-----	32
II.2.4. Performance du GeneXpert face à la culture selon le cas-----	34
II.2.5. Performance du GeneXpert face à la culture selon la nature de prélèvement-----	35
II.3. Caractéristiques des malades tuberculeux -----	36
II.4. Caractéristiques des patients non-tuberculeux -----	38
II.5. Facteurs associés à la tuberculose -----	39
II.6. Facteurs associés au nombre de colonies -----	40
II.6.1. Selon l'âge -----	40
II.6.2. Selon le genre-----	40
II.6.3. Selon le cas -----	41
II.6.4. Selon la nature du prélèvement -----	41

II.7. Répartition du nombre de colonies moyen selon le profil sociodémographique et épidémioclinique -----	42
II.8. Régression linéaire simple du taux sérique du nombre de colonies en fonction de l'âge du sujet -----	43

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

DISCUSSION -----	44
I. Performance GeneXpert face à la culture -----	44
II. Caractéristiques de la population de l'étude -----	53
II.1. Âge -----	53
II.2. Genre -----	53
II.3. Cas -----	54
II.4. Nature du prélèvement -----	54
III. Facteurs associés à la tuberculose -----	55
III.1. Âge -----	55
III.2. Genre -----	55
III.3. Cas -----	56
III.4. Nature du prélèvement -----	56
III.5. Nombre de colonies -----	57
CONCLUSION -----	59

ANNEXES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LISTE DES TABLEAUX

	Pages
Tableau I : Liste des CDT inclus dans le site d'étude -----	21
Tableau II : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture -----	30
Tableau III : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture pour les sujets de moins de 25 ans -----	31
Tableau IV : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture pour les sujets de 25 ans et plus -----	31
Tableau V : Performance du GeneXpert face à la culture selon l'âge -----	32
Tableau VI : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture si genre féminin -----	32
Tableau VII : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture si genre masculin -----	33
Tableau VIII : Performance du GeneXpert face à la culture selon le genre -----	33
Tableau IX : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture si cas inconnu -----	34
Tableau X : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture si nouveau-cas -----	34
Tableau XI : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture si retraitement -----	34
Tableau XII : Performance du GeneXpert face à la culture selon le cas -----	35
Tableau XIII : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture si crachat -----	35
Tableau XIV : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture Si tubage gastrique -----	36

Tableau XV	: Performance du GeneXpert face à la culture selon la nature du prélèvement -----	36
Tableau XVI	: Description des malades tuberculeux. -----	37
Tableau XVII	: Description des patients non tuberculeux -----	38
Tableau XIII	: Répartition des malades tuberculeux et des patients non-tuberculeux -----	39
Tableau XIX	: Relation entre le nombre de colonies et l'âge -----	40
Tableau XX	: Relation entre le nombre de colonies et le genre -----	40
Tableau XXI	: Relation entre le nombre de colonies et le cas -----	41
Tableau XXII	: Relation entre le nombre de colonies et la nature de prélèvement -----	41
Tableau XXIII	: Proportion âge, genre, cas, nature prélèvement – nombre de colonies -----	42

LISTE DES FIGURES

	Pages
Figure 1 : Approche pour le diagnostic de la Tuberculose Pulmonaire à Microscopie Négative (TPM-) -----	10
Figure 2 : GeneXpert principes et procédures -----	18
Figure 3 : Site d'étude-----	20
Figure 4 : Schéma de l'étude -----	23
Figure 5 : Répartition des personnes recrutées selon leur genre -----	28
Figure 6 : Répartition des personnes recrutées selon le cas-----	29
Figure 7 : Répartition des personnes recrutées selon la nature du prélèvement ---	30
Figure 8 : Diagramme de dépression du taux sérique du nombre de colonies en fonction de l'âge du sujet-----	43
Figure 9 : VPP-VPN des essais clinique de l'OMS-----	46
Figure 10 : Exactitude du test GeneXpert pour la détection de la tuberculose chez l'enfant après un examen de frottis dont le résultat s'est avéré négatif -----	47
Figure 11 : Exactitude du test GeneXpert pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte à frottis négatif -----	48

LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES ET SIGNES

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
BAAR	: Bacilles Acido-Alcool-Résistants
BCG	: Bacille de Calmette et Guérin
BK	: Bacille de Koch
CBC	: Centre de Biologie Clinique
CDT	: Centre de Diagnostic et de Traitement
CHD	: Centre Hospitalier de District
CENHOSOA	: CENTre Hospitalier de SOAvinandriana
CNRM	: Centre National de Référence des Mycobactéries
CSB2	: Centre de Santé et de Base niveau 2
DLT	: Direction de Lutte contre la Tuberculose
CHUSSPA	: Centre Hospitalier Universitaire de Soins et de Santé Publique d'Analakely
IPM	: Institut Pasteur de Madagascar
LNR	: Laboratoire National de Référence
LRR	: Laboratoire Régional de Référence
NS	: Non Significative
ODD	: Objectifs pour le Développement Durable
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: Polymérase Chain Réaction
PEV	: Programme Elargi de Vaccination
PNLT	: Programme National de Lutte Contre la Tuberculose
rpoB	: gène qui code pour la sous-unité β de l'ARN polymérase ADN dépendante de Mycobacterium tuberculosis

SIDA	: Syndrome Immunodéficience Acquise
TAAN	: Tests d'Amplification des Acides Nucléique
TB-MR	: Tuberculose Multi-Résistante
TEP	: Tuberculose Extra Pulmonaire
TPM-	: Tuberculose Pulmonaire à Microscope ou bacilloscopie Négative
TPM+	: Tuberculose Pulmonaire à Microscope ou bacilloscopie Positive
UICTMR	: Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
VPP	: Valeur Prédictive Positive
VPN	: Valeur Prédictive Négative
%	: Pourcentage
° C	: Degré Celsius

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La tuberculose représente l'une des maladies infectieuses à transmission interhumaine la plus meurtrière au monde [1-3]. Elle se situe en second plan après l'infection au virus immunodéficience humaine/syndrome immunodéficience acquise (VIH/SIDA) et présente aujourd'hui encore à l'échelle mondiale un problème majeur de santé publique [4]. Dans le monde, un tiers de la population est infecté dont 95% des cas touchent les pays en voie de développement surtout la population productive de 15 à 50 ans [2, 3, 5]. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2014, 9,6 millions de personnes ont développé la tuberculose et 1,5 millions de décès ont été enregistrés dont 360.000 sujets vivants avec le VIH et 95% proviennent des pays à faible revenu et intermédiaire [1, 2]. De 1990 à 2015, le taux de mortalité a chuté de 47% [2]. Mettre un terme à l'épidémie de tuberculose d'ici 2030 et éliminer la tuberculose en tant que problème de santé publique en 2050 figurent parmi les cibles pour la santé dans les objectifs pour le développement durable (ODD), récemment adoptés aux Nations Unies [2, 4]. Pour ce faire, le diagnostic précoce et le traitement adéquat des cas, y compris, les cas de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative (TPM-) figurent dans les priorités mondiales [5-10]. L'examen microscopique des frottis de crachats à la recherche de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) représente le seul test rapide de diagnostic de la tuberculose disponible dans les contextes à ressources limitées [2, 7, 11]. Cet examen présente une sensibilité faible surtout chez les patients infectés par le VIH comparée au standard de référence qu'est la culture [11, 12]. La TPM- est fréquente chez les patients infectés par le VIH et est difficile à diagnostiquer [10, 13]. En 2007, l'OMS a revu ses algorithmes de diagnostic des patients à bacilloscopie négative et a recommandé la culture quand elle est disponible, ainsi qu'une radiographie pulmonaire précoce et systématique [6, 12]. La TPM- représente 36% du fardeau mondial de la tuberculose et représente un défi diagnostique, surtout dans les contextes à ressources limitées. Ceci peut entraîner une répercussion sur la prise en charge et la dissémination de la maladie [14]. En septembre 2010 une réunion d'un groupe d'experts par l'OMS a permis d'étayer l'usage généralisé du système GeneXpert pour la détection rapide de la tuberculose et a abouti à des recommandations utilisables depuis Décembre 2010. Parmi ces données, les grandes études multicentriques de validation ont objectivé chez les

patients à frottis négatif et à culture positive une sensibilité de 72,5 % et une spécificité de 99 % [15].

Depuis 1980, l'épidémie VIH/SIDA a entraîné une augmentation relative de cas de la tuberculose, surtout en Afrique Subsaharienne et en Asie du Sud-Est [16, 17]. Parmi les nouveaux cas qui apparaissent chaque année dans le monde, 30% se trouve en Afrique surtout en Afrique Subsaharienne [18]. Au Bénin, en Afrique de l'Ouest, comme dans la plupart des pays à faibles ressources, la TPM- est généralement diagnostiquée en faisant appel à l'algorithme de l'OMS publié en 2007. Au Bénin, la TPM- est faible (7%) par rapport à l'ensemble des nouveaux cas pulmonaires dans la région Afrique [11].

La tuberculose représente un grave problème de santé publique à Madagascar [19]. Cette affection sévit encore en mode endémique malgré la mise en place du programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT) [20] avec une prévalence de 413 pour 100.000 habitants en 2013 [17]. Cette lutte est entravée par différents handicaps dans ce pays, entre autres, la co-infection avec le VIH. Il serait le sixième pays de la région Afrique de l'OMS où le taux de détection des cas tuberculose est le plus lourd alors qu'il est le moins frappé par l'épidémie VIH/SIDA. L'amélioration du dépistage de la TPM- figure parmi les stratégies de lutte [21]. Le programme accuse un déficit marqué de dépistage des formes non bacillifères, en lien avec la faible couverture en particulier de la radiographie. Les tests GeneXpert et la culture seront réservés pour ce plan en priorité au diagnostic de la tuberculose multi-résistante (TB-MR) [17].

Sur base de ce constat, la présente étude vise à déterminer la performance du GeneXpert face à la culture, à évaluer la valeur prédictive positive et négative ; la sensibilité et spécificité du GeneXpert dans le diagnostic de la TPM-, ensuite d'identifier les caractéristiques sociodémographiques et épidémiocliniques des vrais malades tuberculeux et des patients non tuberculeux afin de fournir des recommandations et ou des suggestions aux autorités compétentes pour améliorer la lutte contre la tuberculose. Outre l'introduction et la conclusion, ce travail comporte trois parties :

- En premier lieu, les rappels théoriques sur la tuberculose et le test au GeneXpert,
- En second lieu, la méthodologie suivie des résultats de cette étude,
- Dans la dernière partie, la discussion et les suggestions.

PREMIERE PARTIE : RAPPELS

RAPPELS

I. Généralités

I.1. Historique

La tuberculose est connue depuis des milliers d'années. Aux âges obscurs, elle était pour les hébreux un des châtements divins. Hippocrate (5^{ème} - 4^{ème} siècle), Galien (2^{ème} siècle) tentaient déjà de donner une explication à cette maladie mais le plus souvent confondue avec bien d'autres affections pulmonaires. Il faudra attendre les 18^{ème} et 19^{ème} siècles pour progresser significativement dans la compréhension de cette maladie. Le début du 19^{ème} siècle, Laennec en donne une description scientifique. En 1882, Robert Koch découvre le bacille tuberculeux humain : *Mycobacterium tuberculosis* et réussit sa culture sur sérum de bœuf coagulé en 1884. En 1895, Roentgen découvrit les rayons X, et Forlanini (1847-1918) réalisa les premières radiographies pulmonaires en Italie dès 1896. En 1885, Ziehl et Neelsen mirent au point une méthode de coloration spécifique aux mycobactéries basée sur leur acido-alcool-resistance. En 1921, de façon circonscrite et à partir de 1924 sur l'échelle mondiale, la vaccination par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) fut utilisée chez l'homme et entraîna la régression de l'incidence de la tuberculose dès la fin du 19^{ème} siècle. La chimiothérapie antituberculeuse est apparue à la fin de la deuxième guerre mondiale. En 1944, Waksman découvre le premier antibiotique actif contre le bacille tuberculeux : la streptomycine. En 1952, l'isoniazide fut introduit. En 1956 éthionamide et prothionamide furent mis sur le marché. Après abandon pour multiples effets secondaires, le pyrazinamide fut réintroduit en 1968. En 1969, la rifampicine conféra au traitement antituberculeux son profil actuel. L'éthambutol fut commercialisé en 1970 [22, 23]. Le système GeneXpert a été lancé en 2004 [15].

I.2. Etiopathogénie

I.2.1. Agent pathogène

La tuberculose est une maladie infectieuse due à la bactérie du genre *Mycobacterium*. Les mycobactéries (famille des *Mycobacteriaceae*, ordre des *actinomycetales*, classe *schizomycetes*) sont des bactéries immobiles, non sporulées, à parois épaisses riches en lipide, aérobies, intra et extracellulaires, ne se colorent pas

facilement mais qui, une fois colorées, résistent à la décoloration par l'acide et l'alcool et est de ce fait dit « bacille acido-alcool-résistant ». Sur les dizaines d'espèces de mycobactéries, trois sont à l'origine de la tuberculose : *Mycobacterium Tuberculosis* ou *Bacille de Koch* (BK); *Mycobacterium Bovis* ; *Mycobacterium Africanum*. La variété la plus répandue est représenté par le bacille de type humain, *Mycobacterium tuberculosis*. Ce bacille est aérobic strict. Il est très sensible à certains agents physiques (chaleur, lumière solaire, rayon X ou ultra -violet) et aux antiseptiques habituels (alcool, eau de Javel, formol). Il résiste bien au froid, à la dessiccation et peut demeurer vivant plusieurs jours dans les produits contaminés tels que les produits d'expectoration. Il est peu sensible à de nombreux agents chimiques tels que les acides et bases dilués. En revanche il est rapidement tué par l'alcool dilué. Il pousse sur milieu spécial (milieu de Lowenstein par exemple), ne se multiplie pas dans l'environnement. Sa croissance est lente dont la division est toutes les vingt heures et à taux élevé de mutants résistants aux antibiotiques [24].

I.2.2. Mode de transmission

Le *Mycobacterium tuberculosis* est un parasite strict de l'espèce humaine. Les animaux proches de l'homme (chien, chat) peuvent occasionnellement être contaminés [24]. La source d'infection est essentiellement représentée par le malade porteur d'une tuberculose pulmonaire "bacillifère" à frottis positif non traitée ou ignorant leur maladie, surtout les tousses chroniques [21]. La transmission est pratiquement toujours directe, interhumaine, de l'homme malade au sujet réceptif, par voie aérienne, du fait des bacilles contenus dans les gouttelettes de *Pflügge* en suspension dans l'air, émises par le patient lorsqu'ils toussent, éternuent ou simplement parlent à voix haute [21, 25]. Les objets appartenant aux malades, leurs vêtements, leur literie, ne jouent pratiquement aucun rôle dans la transmission du bacille. La promiscuité, le manque d'aération et d'exposition à la lumière de l'habitat favorisent la transmission de cette maladie [21]. La pénétration du bacille dans l'organisme ne conduit à la maladie que dans 10 % des cas en moyenne. Dans 90% des cas, la multiplication des bacilles s'arrête rapidement. C'est la primo-infection simple qui se traduit par le développement de l'hypersensibilité tuberculique et de l'immunité de surinfection. Le sujet n'est pas malade, il est simplement infecté [3]. La survenue de la maladie est favorisée par : une diminution des défenses de l'organisme

consécutives à la sous-alimentation, l'alcoolisme, aux maladies déprimant le système immunitaire, en particulier le VIH, l'importance des facteurs favorisant la transmission des bacilles [21]. La maladie tuberculeuse est habituellement provoquée par la multiplication des bacilles de la primo-infection soit immédiatement soit après un temps de latence, les bacilles ayant survécu dans les lésions primaires ou réinfection endogène. Plus rarement, elle l'est par de nouveaux bacilles inhalés d'une nouvelle source de contamination ou réinfection exogène. Deux types de localisation peuvent s'observer. Les localisations pulmonaires sont les plus fréquentes dont 90% des cas environ et les plus dangereuses épidémiologiquement car ce sont elles, notamment les cavernes, qui permettent la transmission du bacille [3]. Les localisations extra pulmonaires sont généralement pauvres en bacilles mais invalidantes comme l'ostéo-arthrite ou gravissimes comme la méningite [23].

I.3. Diagnostic de la tuberculose pulmonaire

Pour rompre la chaîne de transmission, il faut avant tout dépister et traiter les cas de tuberculose pulmonaire contagieux à microscopie positive. La méthode de choix retenue pour le diagnostic reste donc l'examen microscopique direct des crachats mais il faut envisager également le dépistage des tuberculoses pulmonaires à microscopie négative, des tuberculoses extra pulmonaires et de la tuberculose de l'enfant en utilisant d'autres techniques de dépistage comme le GeneXpert. Le dépistage de la Tuberculose passe par une bonne prise en charge et une bonne référence des tousseurs chroniques vers un Centre de Diagnostic et de Traitement (CDT) [21]. Le dépistage de la tuberculose est un dépistage passif chez les patients ayant des symptômes évocateurs et qui se présentent d'eux-mêmes dans les formations sanitaires. Ces symptômes sont représentés par une toux persistante pendant 2 semaines ou plus, des expectorations parfois sanglantes, des difficultés à respirer, des douleurs dans la poitrine, une perte de poids, d'énergie et de l'appétit, un sentiment de malaise générale et de fatigue, des sueurs et de la fièvre [23]. Quant au dépistage actif, il se résumera le plus souvent en l'examen des sujets qui ont été en contact avec un tuberculeux pulmonaire à microscopie positive diagnostiqué. En outre, chez les Personnes Vivant avec le VIH, un dépistage actif pourra être systématisé notamment par la radiographie pulmonaire. Le dépistage bactériologique se pratique dans les CDT, mais dans tout centre de santé, l'infirmier ou l'agent sanitaire responsable doit

être capable d'identifier un sujet dont l'état de santé nécessite une série d'examen bacilloscopiques [21]. Le diagnostic de certitude d'une tuberculose pulmonaire maladie repose toujours sur l'isolement des BAAR à l'examen direct des expectorations ou sur l'isolement en culture du *Mycobacterium tuberculosis* [3, 26].

I.3.1. Examen microscopique

Depuis plus de 125 ans, l'examen microscopique direct demeure un outil très simple et rapide renseignant sur la présence de BAAR dans les échantillons biologiques [26]. Dans la démarche diagnostique de tuberculose pulmonaire associée à des signes clinico-radiologiques, voire histologiques, l'examen direct renseigne sur le caractère bacillifère et donc contagieux du patient, permettant ainsi de conforter voire d'imposer l'isolement respiratoire du patient et de dépister les éventuels contacts. Cette étape clé repose le plus souvent sur une coloration fluorescente à l'auramine, plus sensible que celle de Ziehl-Neelsen (coloration de référence) [27]. Les BAAR apparaissent sous forme de bacilles verts fluorescents sur fond rouge pour les frottis colorés à l'auramine et rosés sur fond bleu après coloration de Ziehl-Neelsen [26]. Le résultat microscopique est obtenu dans les 24 heures [5]. Ce résultat est quantitatif dénombrant le nombre de BAAR par frottis ou par champ selon la standardisation du « *Centers for Disease Control and prevention, Atlanta, USA* ». Le seuil de détection microscopique est de l'ordre de 104 BAAR/ml d'échantillon. La sensibilité est variable en fonction du type de prélèvement avec 65% pour les pulmonaires [26]. De ce fait, un examen direct négatif permet d'exclure l'éventualité d'un cas bacillifère ou très bacillifère mais n'exclut en aucun cas le fait que le patient puisse être pauci-bacillifère et donc éventuellement contagieux [28], mais beaucoup moins contagieux si seulement positifs à la culture [21]. En l'absence de clinique ou d'imagerie thoracique en faveur d'une tuberculose pulmonaire active, ou en l'absence de contact avec un sujet immunodéprimé, ou encore de notion de tuberculose multirésistante, 3 examens microscopiques négatifs permettent de lever un isolement respiratoire instauré initialement devant une suspicion de tuberculose pulmonaire. Un examen microscopique négatif n'élimine pas un diagnostic de tuberculose. De même, il ne prédit pas une guérison dans le cadre d'un suivi de traitement antituberculeux. L'examen microscopique positif présente lui aussi des limites. Bacilles tuberculeux et mycobactéries atypiques ne peuvent être différenciés. Par ailleurs, ne renseignant pas sur

le caractère vivant ou mort des bacilles, l'examen direct positif n'est pas un bon marqueur d'efficacité thérapeutique, d'échec thérapeutique ou de rechute tuberculeuse [28].

I.3.2. Culture

La culture permet d'isoler le BK lorsque les lésions sont peu bacillifères puisqu'elles ne nécessitent que la présence de 10² à 10³ bacilles/ml pour être positive alors que l'examen direct ne peut être positif qu'à partir de 10.000 bacilles/ml de sécrétions [3]. Associée à une étape préalable de décontamination–fluidification pour les prélèvements provenant de cavités ouvertes, la culture reste la méthode la plus sensible [26]. Elle est indispensable pour l'identification de la mycobactérie et pour la réalisation de l'antibiogramme [3]. Cependant, elle nécessite un haut niveau d'infrastructure de laboratoire, du personnel très qualifié et un respect scrupuleux des règles de sécurité [29]. La culture en milieu liquide sur tube d'indicateur de croissance des mycobactéries est la méthode la plus sensible ; mais elle est coûteuse et pose plus de problèmes de sécurité que la culture en milieu solide [30]. Le temps nécessaire au développement des colonies sur milieu solide de Löwenstein-Jensen est de 3 à 4 semaines pour *Mycobacterium tuberculosis*. Une détection plus rapide de la croissance est possible en utilisant une culture en milieu liquide (Bactect). Le délai est alors raccourci à 9 jours si l'examen direct est positif, à 16 jours s'il est négatif [3]. La méthode la plus performante associe culture en milieu solide et liquide. Le seuil de détection est de 10 à 10² bacilles/ml d'échantillon biologique [26]. La culture ne peut être utilisée comme méthode de dépistage. L'utilisation de la culture dans le cadre du programme national tuberculose est réservée à l'étude de l'écologie des mycobactéries et de leur résistance aux antituberculeux. Cette activité est réservée au Laboratoire National de Référence. Néanmoins, pour certains malades, les spécialistes pourront faire appel à cette méthode pour le diagnostic [21].

I.3.3. Autres examens complémentaires

La technique de diagnostic GeneXpert est une nouvelle technologie totalement automatisée. De plus elle est essentiellement réservée au diagnostic des sujets suspects de développer une TB-MR et aux patients infectés par le VIH. Le diagnostic d'une tuberculose ne peut pas se faire à la seule vue d'un cliché radiologique. En effet, d'autres affections de l'appareil respiratoire peuvent avoir les mêmes signes radiologiques.

Néanmoins, cet examen pourra être retenu lorsqu'une suspicion persiste malgré une bacilloscopie négative. L'examen immunologique de la tuberculose doit être réservé aux cas de tuberculose de l'enfant pour compléter le score pédiatrique [21].

I.3.4. Diagnostic de la TPM-

La bacilloscopie constitue le premier moyen de diagnostic et de surveillance de la tuberculose pulmonaire et donc instaurée gratuitement dans la stratégie du PNLT à Madagascar. Chaque cas de tuberculose suspect doit privilégier l'examen microscopique de crachats sur au moins trois échantillons différents et si possible espacé de deux jours. La présence de deux échantillons positifs confirme le diagnostic de tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+). Selon les dernières recommandations de l'OMS et de l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICTMR), certains centres dûment accrédités par le Laboratoire National de Référence feront le diagnostic avec une lame positive et impose de commencer le traitement antituberculeux [21]. Toutefois, comparée à la culture, la sensibilité de la bacilloscopie du frottis est considérée comme faible [11]. En 2007, l'OMS a revu ses algorithmes de diagnostic des patients à frottis négatif et a recommandé la culture de *Mycobacterium tuberculosis* quand elle est disponible [12]. Mais en raison de l'accès très faible à cette culture dans les contextes de ressources limitées, la nécessité d'employer un algorithme et ou un test pour diagnostiquer les patients atteints de TPM- est insistée [11]. A Madagascar, comme dans la plupart des contextes à faibles ressources, la TPM- est généralement diagnostiquée en faisant appel à l'algorithme suivant :

- la présence de symptômes cliniques et d'images radiologiques en faveur du diagnostic de tuberculose;
- trois examens microscopiques des crachats négatifs au moins puis 15 jours d'antibiothérapie non spécifique ciblant une pneumonie bactérienne, sans amélioration.
- Si les symptômes persistent malgré cette antibiothérapie, 3 autres examens seront effectués et, s'ils sont négatifs, le médecin prend la responsabilité de traiter le malade comme TPM- [11, 12, 21].

Mais cet algorithme de diagnostic est insuffisant et amène à rater des diagnostics de tuberculose vraie et à traiter inutilement des malades non tuberculeux [12]. D'autre part, des tests rapides décelant en 2 heures de faibles quantités de bacilles dans l'expectoration et simultanément une résistance à la rifampicine qui sont les tests GeneXpert, sont préconisés par l'OMS dans les pays en développement [9]. Mais elle ne peut encore être généralisée à Madagascar, compte tenu de son prix et de la nécessité d'un environnement électrique de qualité. Seuls quelques centres enrôlés dans une recherche opérationnelle auront accès à cette technologie. Si le diagnostic est posé grâce à la culture ou au test GeneXpert, le patient sera toujours considéré comme TPM- mais la culture revient positive ou GeneXpert positif [21].

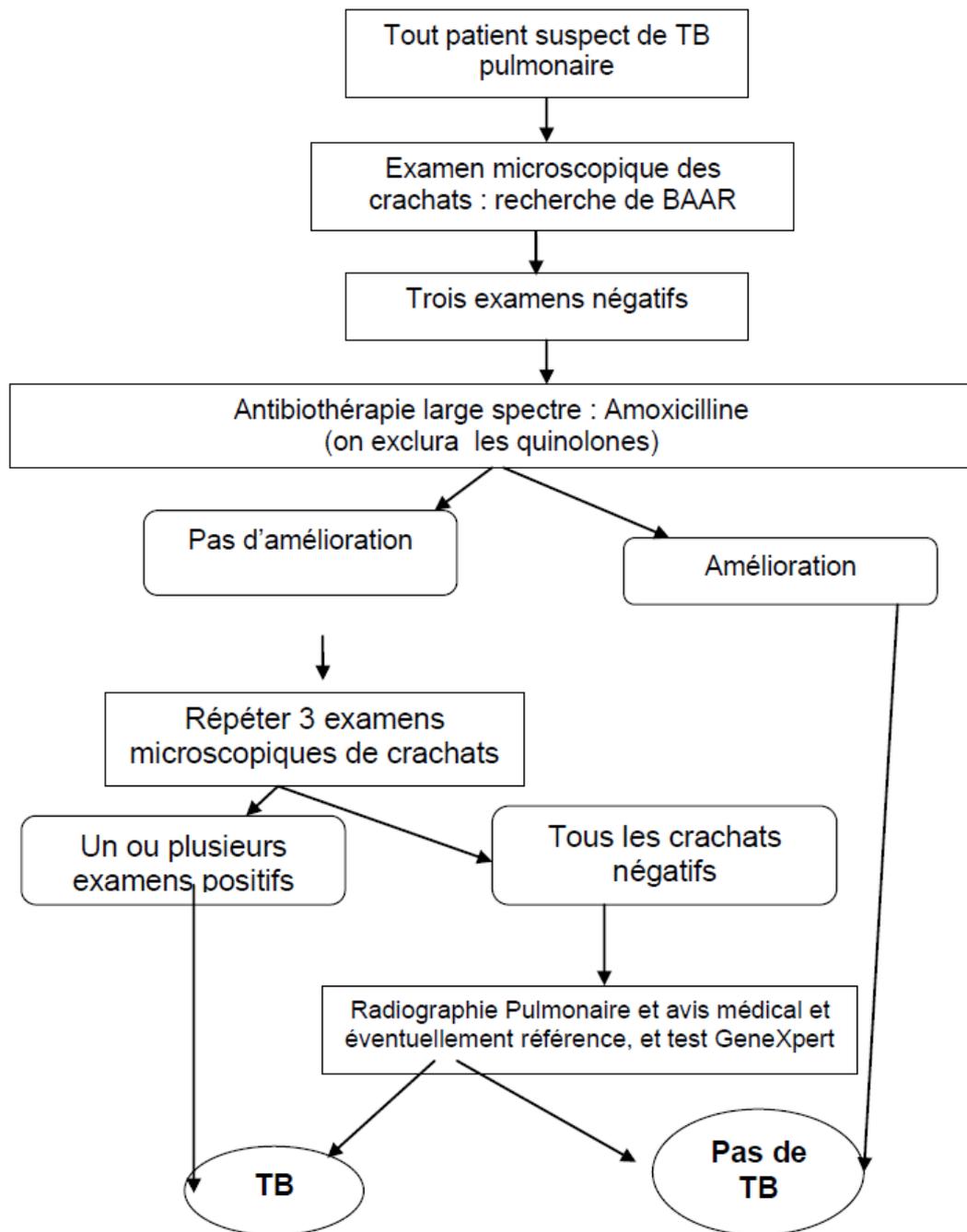


Figure 1 : Approche pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire à microscopie négative (TPM-)

Source : Ministère de la santé publique. Programme national tuberculose. Manuel du programme national tuberculose à Madagascar, 5ème édition ; 10 octobre 2012 [21]

I.4. Traitement

I.4.1. Schéma thérapeutique

La tuberculose maladie peut être soignée et guérie [2]. Toutes les tuberculoses dépistées sont à traiter. Le seul traitement efficace de la tuberculose est une polychimiothérapie adéquate. Grâce à une polychimiothérapie correcte plus de 80% des cas dépistés peuvent et doivent guérir. Les conditions requises pour la réussite du traitement sont : l'association convenable des médicaments par un schéma thérapeutique selon les directives nationales, la posologie correcte en fonction du poids du malade, la prise régulière et quotidienne par le malade, la durée de traitement suffisante. Un bon interrogatoire permet de savoir si le malade a déjà été traité antérieurement pour une tuberculose. Si c'est le cas il s'agira d'un retraitement. Si le patient n'a jamais été traité ou bien a reçu moins d'un mois d'antituberculeux il s'agit d'un nouveau cas. Selon l'OMS et UICTMR 2013; les médicaments essentiels de la tuberculose utilisés par le programme national sont au nombre de cinq : Isoniazide (H), la Rifampicine (R), le Pyrazinamide (Z), la Streptomycine (S), l'Ethambutol (E). Les régimes thérapeutiques sont variables :

- Nouveaux-cas chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 Kg : le régime comporte une première phase de 2 mois avec quatre antituberculeux ERHZ, suivi d'une deuxième phase de 4 mois avec 2 antituberculeux RH (2[ERHZ] / 4[RH]). Ils sont administrés par voie orale, matinale et quotidienne.
- Régime enfant : il associe 3 antituberculeux pendant 2 mois de phase intensive et 2 antituberculeux pendant 4 mois de phase de consolidation (2[RHZ]/4[RH]) en prise quotidienne.
- Régime en cas de miliaire ou de méningite tuberculeuse : il associe 3 antituberculeux pendant 2 mois en administration quotidienne suivi de 2 antituberculeux pendant 4 mois (2S[RHZ]/4[RH]) en prise quotidienne
- Retraitement : il comprend 2 mois avec cinq antituberculeux en administration quotidienne, plus 1 mois avec 4 antituberculeux et 5 mois de 3 antituberculeux (2S[ERHZ] / 1 [ERHZ]/ 5 [RHE]) en prise quotidienne [21].

I.4.2. Surveillance et contrôle

La surveillance du traitement est l'élément fondamental pour l'obtention d'une guérison. La phase initiale ou première phase se fait au CDT. Cette phase nécessite une supervision quotidienne de la prise des médicaments pendant. Les médicaments doivent être administrés chaque jour et avalés devant le personnel de santé ou l'agent communautaire : traitement directement observé strict. Ils ne doivent jamais être remis au patient pour plusieurs jours. Une absence de plus d'un jour doit entraîner obligatoirement et sans attendre un contact à domicile avec le patient ou sa famille pour reprendre au plus vite le traitement. Pour la deuxième phase, le malade doit continuer à prendre ses médicaments chaque jour le matin à jeun deux heures avant le repas. La bacilloscopie de contrôle durant le traitement, pour les patients TPM+ est réalisée à la fin du deuxième, cinquième mois et à la fin du traitement proprement dit à la fin du sixième mois. Pour les patients TPM- la surveillance est essentiellement clinique, mais l'examen bacilloscopique du 2ème mois doit être fait pour les TPM-. Pour le retraitement, le contrôle se fait à la fin du troisième mois [21].

I.4.3. Préventions

Les préventions de la tuberculose sont :

- Chimio prophylaxie antituberculeuse systématique, durant 6 mois, chez les enfants de moins de 6 ans qui vivent sous le même toit qu'un cas à frottis positif (6H : 5mg/Kg).
- Vaccination par le BCG grâce au Programme Elargi de Vaccination (PEV) et est faite dès la naissance.
- Enquête autour d'un cas : recherche dans l'entourage des patients des cas source et secondaire [21].

II. Test GeneXpert

II.1. Recommandations

De nouveaux outils de diagnostic de la tuberculose sont apparus ces dernières années. Un test automatisé d'identification des acides nucléiques, Xpert® MTB/RIF (GeneXpert, Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) a été récemment élaboré et semble prometteur pour le diagnostic de la tuberculose et la détection de la résistance à la rifampicine au niveau périphérique [31, 32]. Il est réalisé sur la plateforme GeneXpert® (Cepheid) [26]. Depuis l'approbation de ce test par le Strategic and Technical Advisory Group for TB en Septembre 2010, l'OMS a fortement plaidé pour sa mise en œuvre rapide et sur une large échelle [33]. Dans les politiques de l'OMS, le test GeneXpert est recommandé comme suit :

- Le test GeneXpert doit être utilisé plutôt que l'examen microscopique, que la mise en culture et que le test de sensibilité aux médicaments classiques comme test diagnostique initial en cas de suspicion de TB-MR ou de suspicion de tuberculose associée à une infection à VIH chez l'enfant (recommandation forte, données de très faible qualité).
- Le test GeneXpert peut être utilisé plutôt que l'examen microscopique et que la mise en culture classique comme test diagnostique initial en cas de suspicion de tuberculose chez l'adulte (recommandation soumise à conditions reconnaissant les conséquences au niveau des ressources, données de bonne qualité).
- Le test GeneXpert peut être utilisé plutôt que l'examen microscopique et que la mise en culture classique comme test diagnostique initial en cas de suspicion de tuberculose chez l'enfant (recommandation soumise à conditions reconnaissant les conséquences au niveau des ressources, données de très faible qualité).
- Le test GeneXpert peut être utilisé comme test complémentaire à l'examen microscopique en cas de suspicion de tuberculose chez l'adulte qui n'est pas à risque de TB-MR ou de tuberculose associée à une infection à VIH, en particulier lorsqu'il est nécessaire de réaliser d'autres tests sur des échantillons pour lesquels le frottis s'est avéré négatif (recommandation soumise à conditions reconnaissant les conséquences au niveau des ressources, données de bonne qualité) [6].

Ces recommandations sont en faveur de l'utilisation d'un seul échantillon d'expectorations pour le test diagnostique, en reconnaissant que la réalisation d'un test sur plusieurs échantillons augmente la sensibilité du test GeneXpert, mais entraîne également des conséquences sur les ressources. L'extension de la mise en œuvre du test GeneXpert n'élimine pas le besoin de disposer des capacités à réaliser un examen microscopique, une mise en culture et un test de sensibilité aux médicaments classiques. Comme il n'a pas été démontré que les tests moléculaires basés sur la détection de l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) conviennent pour le suivi du traitement, l'examen microscopique, ou la mise en culture, ou les deux, restent indispensables pour ce suivi. Par conséquent, le test GeneXpert ne doit pas être utilisé pour le suivi du traitement. En outre, la mise en culture et la microscopie conventionnelle, et les tests de sensibilité aux médicaments classiques sont nécessaires pour détecter la résistance aux antituberculeux autres que la rifampicine. La décision d'étendre la mise en œuvre du test GeneXpert doit être prise par les ministères de la santé dans le cadre des plans nationaux de prise en charge de la tuberculose, de la TB-MR et de la tuberculose associée à l'infection à VIH; les plans établis pour cette extension doivent tenir compte de l'épidémiologie spécifique du pays, des stratégies de dépistage utilisées, de la manière d'assurer un accès en temps opportun à des antituberculeux de première et de deuxième intention de qualité garantie; il faut également s'assurer que les mécanismes de prestation des services sont appropriés [6].

II.2. Principes

Le test GeneXpert est un test moléculaire d'amplification génique, *Polymerase Chain Reaction*, ou PCR qui reste le seul test de détection de l'ADN en temps réel. Entièrement automatisé, il est basé sur une cartouche permettant de détecter à la fois le complexe *Mycobacterium tuberculosis* et la résistance à la rifampicine en moins de deux heures. C'est également la seule technique actuellement au point parmi les systèmes automatisés de diagnostic moléculaire de nouvelle génération [6, 8, 26]. Avec le test GeneXpert et contrairement aux Tests d'Amplification des Acides Nucléiques (TAAN) classiques, le traitement des échantillons, l'amplification par PCR et la détection sont intégrés dans la cartouche GeneXpert, qui constitue une unité de test tout-en-un. Une fois l'échantillon transféré dans la cartouche, toutes les étapes du test sont automatisées et

réalisées à l'intérieur même de cette cartouche. En outre, le réactif pour échantillon nécessaire à la réalisation du test, (qui sert à liquéfier les expectorations) est tuberculocide, c'est-à-dire qu'il possède la capacité de tuer les bactéries de la tuberculose. Cela permet d'éliminer en grande partie les préoccupations concernant la sécurité biologique au cours de la réalisation du test. Grâce à ces caractéristiques, il n'est pas nécessaire de limiter la réalisation de ce test aux laboratoires centraux ou aux laboratoires de référence. Ce test peut être utilisé, également à proximité des patients. La procédure de test peut être réalisée directement sur des échantillons cliniques, que ce soit sur des échantillons d'expectorations frais ou sur des culots d'expectorations (aussi appelés sédiments d'expectorations) obtenus après décontamination et concentration de l'échantillon. Dans les deux cas, le matériau à tester est combiné à du réactif, mélangé à la main ou à l'aide d'un vortex, puis laissé en incubation à température ambiante pendant 15 minutes. Après cette incubation, 2 ml de l'échantillon traité sont transférés dans la cartouche et le test en machine peut commencer. Pour la détection de la résistance à la rifampicine, le test GeneXpert utilise la technique de balises moléculaires. Les balises moléculaires sont des sondes d'acide nucléique qui reconnaissent et signalent la présence ou l'absence de la séquence normale de type sauvage et sensible à la rifampicine du gène *rpoB* du bacille de la tuberculose [6].

II.3. Utilisation

Un certain nombre de difficultés relatives à la mise en œuvre ont été identifiées. Celles-ci doivent être résolues afin de garantir une utilisation optimale du test GeneXpert [6]. Le système GeneXpert est adapté pour une utilisation à tous les niveaux du système de santé et la réalisation du test GeneXpert ne nécessite pas de matériel de laboratoire supplémentaire. L'appareil étant sophistiqué, selon les recommandations du fabricant il doit cependant être utilisé avec précaution :

- une alimentation électrique stable et continue est nécessaire pour éviter l'interruption de la procédure et la perte de résultats.
- les cartouches de test GeneXpert et les réactifs pour traiter les échantillons doivent être conservés entre 2°C et 28°C. Les cartouches prennent beaucoup de place et nécessitent un espace de stockage important.

- Un appareil GeneXpert à 4 modules permet de tester au maximum 16 à 20 échantillons par jour. Dans un site réalisant un grand nombre de tests, il faudra donc disposer de plusieurs appareils à 4 modules ou d'appareils à capacité plus grande (à 16 modules ou plus), ce qui aura des conséquences en termes de coûts et de capacité de stockage.
- La température ambiante de fonctionnement de l'appareil GeneXpert ne doit pas dépasser 30°C.
- Les cartouches GeneXpert ont une durée de conservation de 18 mois. Ce qui cause un problème dans la gestion des stocks chez les zones où les procédures de dédouanement sont complexes.
- Les modules GeneXpert nécessitent un étalonnage annuel qui doit être réalisé par un prestataire de services homologué ou par échange de modules. Le fabricant met également à disposition un étalonnage à distance.
- Des mesures de sécurité biologique similaires à celles nécessaires pour l'examen microscopique doivent être mises en place.
- Le personnel soignant doit être formé à la manière de sélectionner de façon appropriée les personnes chez qui réaliser le test GeneXpert dans différents contextes épidémiologiques ; il doit également être formé à l'interprétation des résultats [6, 19].
- le coût subventionné d'un test y compris le coût de l'équipement et de sa recalibration est d'environ 20 US\$ (figure en annexe 1, tableau en annexe 2) [33].

De ce fait, le positionnement et critères de sélection des sites pour introduction du test GeneXpert sont :

- Idéalement au niveau intermédiaire, pas au niveau du laboratoire central ou de référence.
- Ampleur du problème de TB-MR ou associée au VIH.
- 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).
- Infrastructure: apport électrique stable, sécurité de la pièce, ordinateur et cartouches, température ambiante adéquate.

- Disponibilité de personnel qui peut être formé, réalise les tests et garde l'équipement en bon ordre.
- Centre vers lequel le transport d'échantillons ou la référence de patients est possible.
- Capacité suffisante de traitement pour la tuberculose sensible et la TB-MR [19].

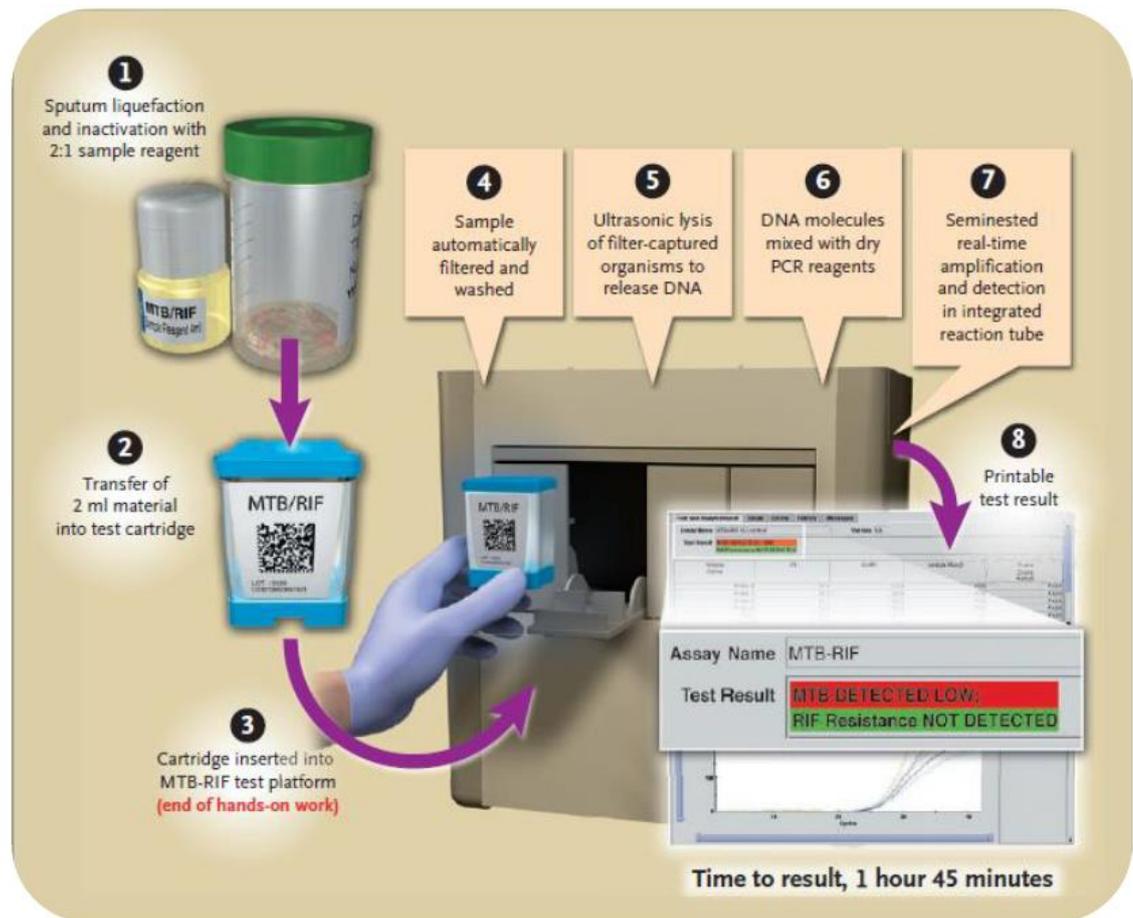


Figure 2 : GeneXpert : principes et procédures (1, 2)

Source : Delphine S. Xpert MTB/RIF pour le diagnostic rapide de la TB sensible et multi-résistante et la TB associée au VIH. Stop TB Department, OMS Genève. Atelier Régional Afrique Francophone Lomé, Togo. janvier 2012 [34].

DEUXIEME PARTIE : METHODES ET RESULTATS

I. METHODES

I.1. Caractéristiques du cadre de l'étude

L'étude a été menée, dans le cadre du projet "TB Reach" du programme national de lutte contre la tuberculose. Ce projet pilote a été mis en œuvre au niveau des 20 centres de diagnostic et de traitement de la tuberculose à Antananarivo et ses environs (3 centres pédiatriques, 7 centres périphériques et 10 centres urbains). Ces centres de diagnostic et de traitement desservent une population totale estimée à 2.731.766 habitants. Les prélèvements venant de ces 20 CDT ont été acheminés vers les deux laboratoires nationaux de référence dont l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) et le CDT du Centre Hospitalier Universitaire de Soins de Santé Publique d'Analakely (CHUSSPA) pour le diagnostic de la tuberculose. Situés dans la ville d'Antananarivo, ils sont équipés d'un appareil GeneXpert utilisé pour diagnostiquer la tuberculose parmi les tuberculeux pulmonaires à frottis négatif.

- L'Institut Pasteur de Madagascar siège à Ambatofotsikely Avaradoha dans la ville d'Antananarivo. Il est l'établissement scientifique malgache sans but lucratif et reconnu d'utilité publique du réseau international des institut Pasteur. L'IPM est à la disposition du Ministère de la santé publique de Madagascar pour réaliser les études et enquêtes qu'il lui demanderait. Ses activités s'étendent à Madagascar et aux pays de l'Océan Indien. Elles sont soumises à une politique d'assurance qualité. Plusieurs laboratoires ou activités sont accrédités telle que l'OMS. Ses thèmes d'étude portent sur les grandes endémies présentes à Madagascar comme le cas de la tuberculose. Son unité des mycobactéries comprend le laboratoire des mycobactéries du. Ce centre effectue le diagnostic de référence de la tuberculose pour le Centre de Biologie Clinique (CBC) de l'IPM et pour le PNLT.
- Le CDT du Centre Hospitalier Universitaire de Soins de Santé Publique d'Analakely lequel se trouve en plein centre-ville d'Antananarivo Renivohitra. Il s'agit d'un Laboratoire Régional de Référence (LRR) qui dessert toute la population de l'ex province d'Antananarivo. En plus il constitue le Laboratoire National de Référence des mycobactéries (LNR). Le LNR, service de la Direction

de Lutte contre la Tuberculose (DLT) compose avec l'IPM le Centre National de Référence des Mycobactéries (CNRM). Le CNRM fait partie du réseau international d'assurance de qualité pour la tuberculose.

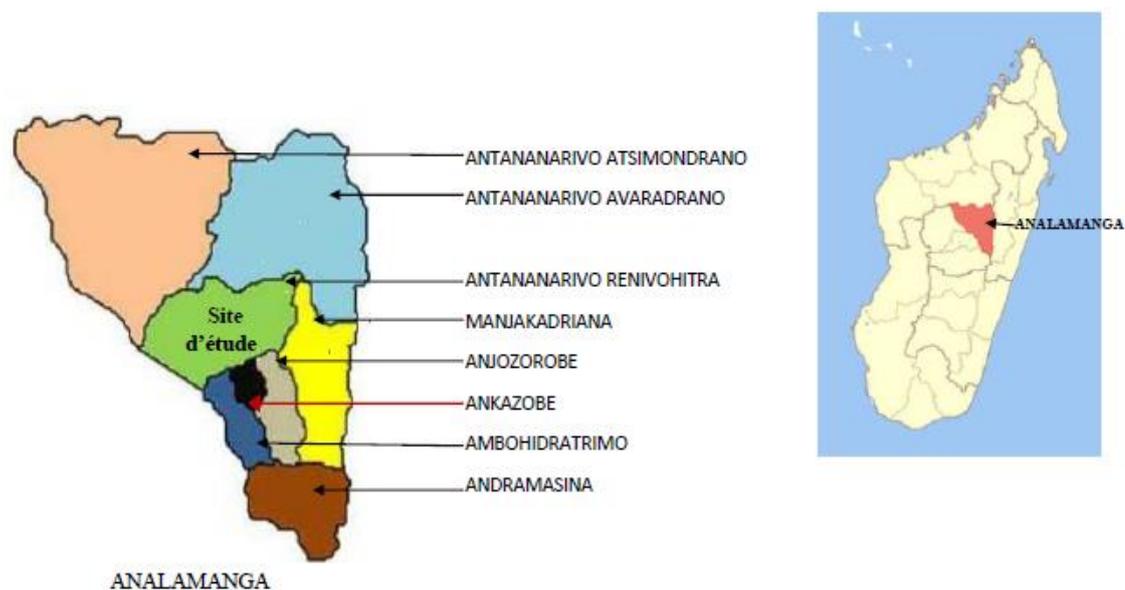


Figure 3 : Site d'étude

Source : Chambre de commerce et d'industrie d'ANTANANARIVO (CCIA Infos)
2016

Tableau I : Liste des CDT inclus dans le site d'étude

Centre de diagnostic et de traitement	Code	SSD
CENHOSOA Pédiatrie	T37	
Hôpital des Enfants Tsaralalana	T31	
Pédiatrie Befelatanana	T45	
Prison centrale	T4	Renivohitra
CDT Isotry central	T25	
Ostie Behoririka		
CSB2 Ambohipo	T42	
CSB2 Anosipatrana	T43	
CHD Ambohidroa	T24	
CHD1 Itaosy	T39	Atsimondrano
CDT Ambohimanarina		
CSB2 Tanjombato		
CHD Manjakandriana	T30	Manjakandriana
CSB Analamahitsy		
CSB2 Andramasina	T44	Andramasina
Hopitaly LoterianaAmbohibao	T6	Ambohidratrimo
CHD Mahitsy	T23	
Poste sentinelle de surveillance épidémiologique de paludisme Ankazobe	T19	Ankazobe
Dispensaire Manantenaso	T41	Avaradrano
CSB Alasora	T8	

I.2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale descriptive et rétrospective. Elle consiste à recueillir les résultats du test avec la culture dont bénéficient les malades tuberculeux à microscopie négative déclarés à la suite de l'examen clinique puis bacilloscopique et l'examen avec le GeneXpert. En effet, l'étude permet d'identifier les malades tuberculeux et les patients non-tuberculeux ainsi que leurs caractéristiques épidémiocliniques (Figure 4)

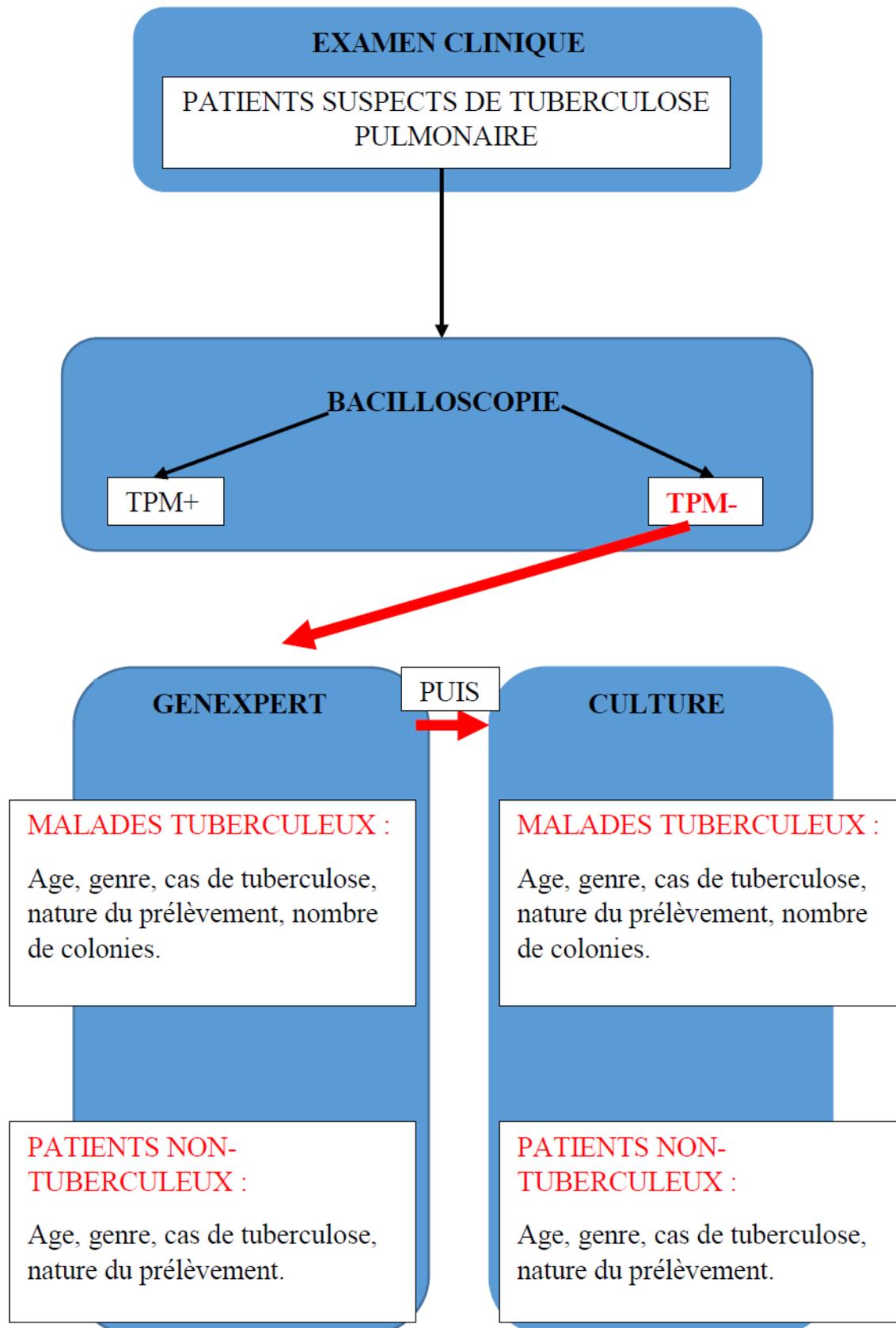


Figure 4 : Schéma de l'étude

I.3. Durée de l'étude

La présente étude a duré 15 mois, du 05 Janvier 2017 au 13 Mars 2018.

I.4. Période de l'étude

Elle s'est étalée sur une période de 12 mois, du 1^{er} Janvier au 31 Décembre 2012.

I.5. Population d'étude

I.5.1. Critères d'inclusion

Ont été étudiés les malades tuberculeux pulmonaires à microscopie négative, déclarés et enregistrés au niveau des 20 centres de diagnostic et de traitement de la tuberculose, dans le cadre du projet "TB Reach" en 2012, et ayant effectué un second test avec le GeneXpert puis la culture, après la bacilloscopie, au niveau des deux laboratoires nationaux de référence.

I.5.2. Critères d'exclusion

Les malades tuberculeux pulmonaires à microscopie négative dont les données sont manquantes concernant leurs caractéristiques épidémiocliniques et les résultats du test avec le GeneXpert et la culture ont été exclus de l'étude, ainsi que les malades présentant une tuberculose extra-pulmonaire.

I.6. Mode d'échantillonnage

Les malades tuberculeux pulmonaires à frottis négatif déclarés en 2012, au niveau des deux laboratoires nationaux, dans le cadre du projet "TB Reach", ont été recrutés.

I.7. Taille de l'échantillon

Il s'agit d'un échantillonnage exhaustif de tous les malades tuberculeux pulmonaires dont l'examen bacilloscopique, à la recherche de bacilles tuberculeux est revenu négatif. Pendant la période étudiée, 1.046 malades ont été recensés.

I.8. Variables étudiées

Pour les malades tuberculeux et les patients non-tuberculeux diagnostiqués par le GeneXpert, les variables suivantes ont été étudiées:

- l'âge catégorisé en deux (<25 ans, ≥ 25 ans),
- le genre (Féminin, masculin),
- le cas de tuberculose : nouveau-cas, retraitement (rechute, échec), inconnu
- la nature des prélèvements pour les analyses biologiques : crachat, liquide du tubage gastrique
- le nombre de colonies observées lors de la culture des échantillons, catégorisées en deux : basse (<100 colonies) et haute (≥ 100 colonies).

I.9. Mode de collecte des données

Les données ont été collectées sur une fiche de transcription des résultats du test avec le GeneXpert au niveau des laboratoires, que bénéficient les patients tuberculeux pulmonaires à frottis négatif déclarés en 2012, pendant la mise en œuvre du projet "TB Reach". A cet effet, des échantillons de crachats ou du liquide du tubage gastrique ont été prélevés.

I.10. Mode d'analyse des données

Les données ont été saisies sur ordinateur, à l'aide du logiciel Office 2007, puis analysées avec le logiciel Epi-Info version 3.5.4. Les valeurs aberrantes et ou manquantes ont été considérées comme inadmissibles et ont été éliminées dans l'analyse.

Ainsi, pour les variables quantitatives, les données ont été présentées sous-forme de moyenne ou de médiane avec sa déviation standard selon la distribution des variables.

Pour les variables catégorielles, elles ont été présentées sous-forme de nombre et de proportions.

I.11. Calculs et tests statistiques utilisés avec leurs conditions d'application

Les paramètres suivants ont été déterminés afin d'évaluer la performance du GeneXpert face à la culture, telles que :

- la sensibilité qui a été calculée comme étant le rapport entre le nombre des vrais positifs (personnes présentant une tuberculose) et la somme des vrais positifs et des faux négatifs (personnes classées de manière erronée comme ne présentant pas de tuberculose).
- la spécificité calculée comme étant le rapport entre le nombre des vrais négatifs (personnes ne présentant pas de tuberculose) et la somme des faux positifs (personnes classées de manière erronée comme présentant une tuberculose) et des vrais négatifs.
- la Valeur Prédictive Négative (VPN) calculée comme étant le rapport entre le nombre des vrais négatifs et la somme des vrais et des faux négatifs.
- la Valeur Prédictive Positive (VPP). Elle a été calculée comme étant le rapport entre le nombre des vrais positifs (Patients tuberculeux) et la somme des vrais et des faux positifs (TPM- = patients non-tuberculeux et malades tuberculeux).
- L'Odds Ratio (OR) avec son intervalle de confiance à 95% (IC 95%) a été utilisé pour mesurer l'association entre les résultats du test avec la culture et les profils des sujets.

Pour la comparaison de l'âge moyen dans chaque catégorie des variables étudiées, le test t Student et ou le test F (ANOVA) a été choisi.

Pour la comparaison des proportions dans chaque catégorie des variables indépendantes, le test Chi carré (χ^2) de Pearson ou le test de Fisher Exact a été opté selon le nombre des attendus dans chaque cellule.

Le seuil de signification pour toutes les analyses statistiques a été fixé à 5% (p-valeur $\leq 0,05$).

I.12. Limites de l'étude

Les résultats de l'étude ne pourront pas être généralisés à tous les centres de diagnostic et de traitement de la tuberculose à Madagascar. Toutefois, comme l'étude a été menée au niveau des deux laboratoires nationaux de référence, les résultats constitueront une base de suggestions permettant d'améliorer les approches actuelles et futures, en matière de diagnostic des tuberculeux pulmonaires à microscopie négative.

Des biais de classification et d'information peuvent se produire, vu que les outils de diagnostic de la tuberculose sont opérateur-dépendants. Par ailleurs, les participants ont pu fournir des réponses fausses concernant leur profil sociodémographique.

I.13. Considérations éthiques

Après la validation du protocole de recherche, une demande d'autorisation auprès des autorités locales sanitaires a été effectuée, notamment la Direction de lutte contre la tuberculose. Le secret professionnel, à propos des renseignements recueillis a été respecté. Toutes les précautions ont été mises en œuvre de manière à préserver la confidentialité des données. Ces précautions concernent, en particulier, le domaine de l'archivage des données dont l'accès est sécurisé par un mot de passe. L'anonymat des données recueillies est assuré, ainsi que la dignité et les droits humains de la population étudiée.

II. RESULTATS

II.1. Caractéristiques de la population pour l'étude

Dans la présente étude, le nombre total des sujets recrutés est chiffré à 1.046. Dans la population de l'étude, l'âge médian étant de 30 ans dont l'âge minimal est de 1 mois et l'âge maximal est de 82 ans. Les autres caractéristiques de la population pour l'étude (genre, cas, nature du prélèvement) se résument dans les figures 4, 5 et 6.

II.1.1. Genre

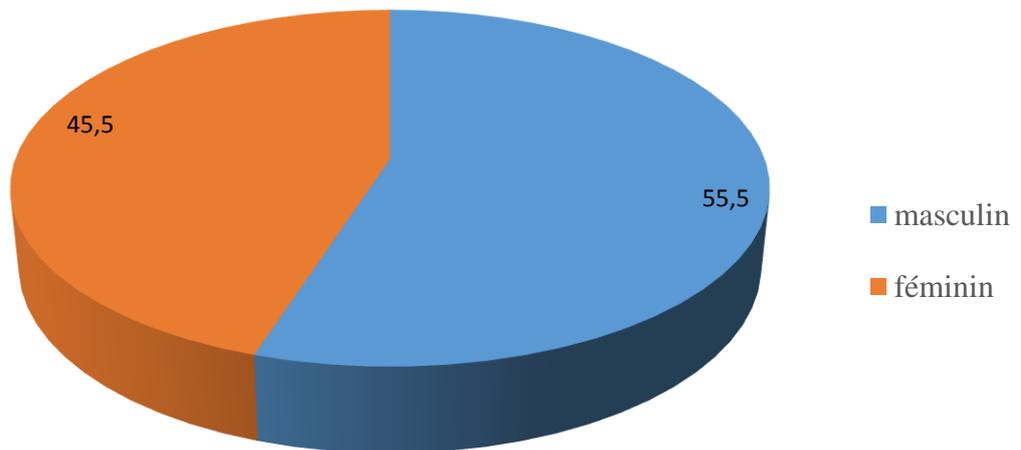


Figure 5 : Répartition des personnes recrutées selon leur genre.

Le sexe masculin domine parmi les personnes recrutées avec un sexe ratio homme/femme de 1,2.

II.1.2. cas

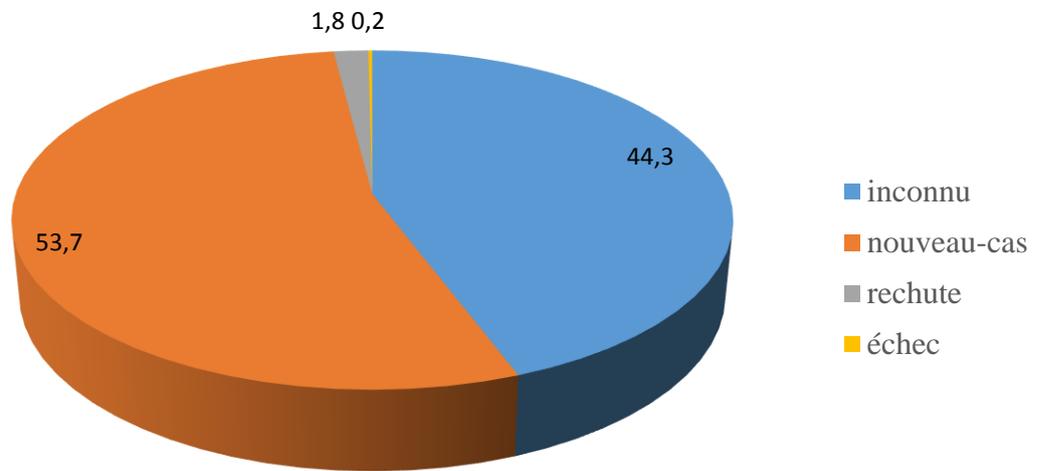


Figure 6 : Répartition des personnes recrutées selon le cas.

Cette figure permet de constater que la majorité des sujets présente la tuberculose pour la première fois.

II.1.3. Nature du prélèvement

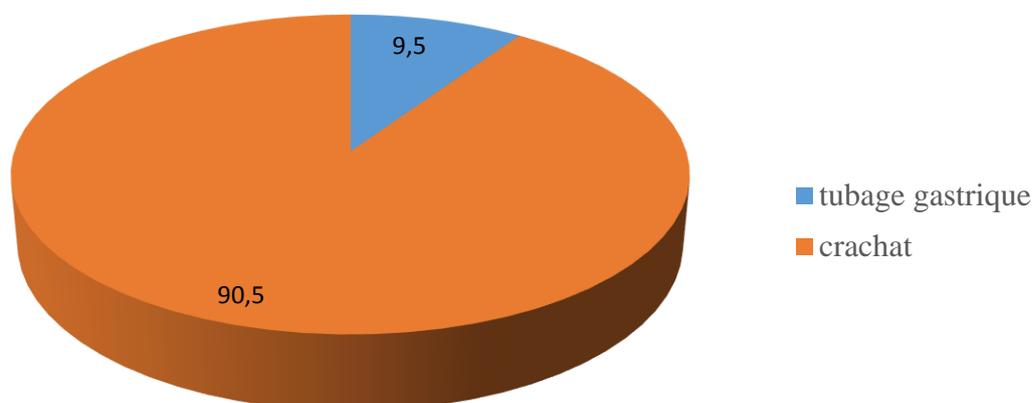


Figure 7: Répartition des personnes recrutées selon la nature du prélèvement

Les prélèvements des crachats constituent la majorité de l'échantillon soit 90,5%.

II.2. Performance du GeneXpert face à la culture

II.2.1. Performance générale du GeneXpert face à la culture

Le résultat d'un test au GeneXpert et la culture se résume dans le tableau suivant

Tableau II : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture.

		CULTURE		TOTAL
		Résultat +	Résultat -	
		64	982	1.046
GENEXPERT Résultat	+	48	89	137
	-	16	893	909

Ce tableau met en exergue que presque la totalité du résultat du test au GeneXpert et la culture de l'échantillon sont négatives. Par rapport à la culture, le test au GeneXpert a objectivé 89 faux positifs et 16 faux négatifs. A partir des formules évoquées dans la méthodologie et les données de ce tableau, les paramètres de mesures de la performance du GeneXpert face à la culture s'estiment comme suit :

- Sensibilité= 75%
- Spécificité= 90%
- Valeur prédictive négative= 98%
- Valeur prédictive positive= 35%

II.2.2. Performance du GeneXpert face à la culture selon l'âge

Tableau III : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture pour les sujets de moins de 25 ans

		CULTURE		TOTAL
		Résultat		
<25		+	-	
		21	418	439
GENEXPERT	+	16	20	36
Résultat	-	5	398	403

Tableau IV : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture pour les sujets de 25 ans et plus

		CULTURE		TOTAL
		Résultat		
≥25		+	-	
		43	564	607
GENEXPERT	+	32	69	101
Résultat	-	11	495	506

A partir des formules évoquées dans la méthodologie et les données de ces tableaux, les paramètres de mesures de la performance du GeneXpert face à la culture selon l'âge s'estiment comme suit (tableau V).

Tableau V : Performance du GeneXpert face à la culture selon l'âge

Age	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive négative	Valeur prédictive positive
<25	76%	95%	98%	44%
≥25	74%	87%	97%	31%

Une légère différence de 1 à 8% en faveur des femmes a été notée entre les performances du GeneXpert face à la culture selon l'âge pour la sensibilité, spécificité et VPN. Par contre la VPP a été plus élevée chez les sujets de moins de 25 ans (44%) que chez les sujets de 25 ans et plus (31%).

II.2.3. Performance du GeneXpert face à la culture selon le genre

Tableau VI : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture si genre féminin

		CULTURE		TOTAL
		Résultat		
Féminin		+	-	
		27	438	465
GENEXPERT	+	21	26	47
	-	6	412	412

Tableau VII : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture si genre masculin

		CULTURE		TOTAL
		Résultat		
Masculin		+	-	
		37	544	581
GENEXPERT	+	27	63	90
Résultat	-	10	481	491

A partir des formules évoquées dans la méthodologie et les données de ces tableaux, les paramètres de mesures de la performance du GeneXpert face à la culture selon le genre s'estiment comme suit (tableau VIII).

Tableau VIII: Performance du GeneXpert face à la culture selon le genre

Genre	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive négative	Valeur prédictive positive
Féminin	77%	94%	98%	44%
Masculin	72%	88%	97%	30%

Une légère différence de 1 à 6% en faveur des femmes a été notée entre les performances du GeneXpert face à la culture selon le genre pour la sensibilité, la spécificité et la VPN. Par contre la VPP a été plus élevée chez la femme (44%) que chez l'homme (30%).

II.2.4. Performance du GeneXpert face à la culture selon le cas

Tableau IX : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture si cas inconnu

		CULTURE		TOTAL
		Résultat		
Inconnu		+	-	
		12	451	463
GENEXPERT	+	11	66	77
	Résultat	-	1	385

Tableau X : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture si nouveau-cas

		CULTURE		TOTAL
		Résultat		
Nouveau-cas		+	-	
		45	517	562
GENEXPERT	+	30	20	50
	Résultat	-	15	497

Tableau XI : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture si retraitement

		CULTURE		TOTAL
		Résultat		
Retraitement		+	-	
		7	14	21
GENEXPERT	+	7	3	10
	Résultat	-	0	11

A partir des formules évoquées dans la méthodologie et les données de ces tableaux, les paramètres de mesures de la performance du GeneXpert face à la culture selon le cas s'estiment comme suit (tableau XII).

Tableau XII : Performance du GeneXpert face à la culture selon le cas

Cas	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive	
			négative	positive
inconnu	91%	85%	99%	14%
Nouveau-cas	66%	96%	97%	60%
Retraitement	100%	78%	100%	70%

Dans la performance du GeneXpert selon le cas, une variabilité importante a été estimée pour la sensibilité (66%-100%) et la VPP (14%-70%) par contre elle a été moindre pour la spécificité (78%-96%) et la VPN (97%-100%)

II.2.5. Performance du GeneXpert face à la culture selon la nature du prélèvement

Tableau XIII : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture si crachat

Crachat	CULTURE		TOTAL
	Résultat +	Résultat -	
	59	888	947
GENEXPERT	+	45	88
Résultat	-	14	800
			814

Tableau XIV : Relation entre le résultat du test au GeneXpert et la culture si tubage gastrique

		CULTURE		TOTAL
		Résultat		
Tubage gastrique	+	5	94	99
	GENEXPERT Résultat	+	3	1
-		2	93	95

A partir des formules évoquées dans la méthodologie et les données de ces tableaux, les paramètres de mesures de la performance du GeneXpert face à la culture selon la nature du prélèvement s'estiment comme suit (tableau XV).

Tableau XV : Performance du GeneXpert face à la culture selon la nature du prélèvement

Nature du prélèvement	Sensibilité	Spécificité	Valeur	Valeur
			prédictive négative	prédictive positive
Crachat	76%	90%	98%	33%
Tubage gastrique	60%	98%	97%	75%

Dans la performance du GeneXpert selon la nature du prélèvement, une variabilité importante a été estimée pour la sensibilité (60%-76%) et la VPP (33%-75%) par contre elle a été moindre pour la spécificité (90%-98%) et la VPN (97%-98%)

II.3. Caractéristiques des malades tuberculeux

Dans cette étude, pour chaque culture positive, le nombre moyen de colonies varie entre 102 ± 107 colonies par millilitre de crachat.

Tableau XVI : Description des malades tuberculeux.

Variables	n	%	Age Moyen	p
Age (années)	64			
<25	21	32,8		
≥25	43	67,2	32,6±16,6	
Genre				NS
Féminin	27	42,2	28,2±17,6	
Masculin	37	57,8	35,9±15,3	
Cas				NS
Inconnu	12	18,8	29,2±20,7	
Nouveau-cas	45	70,3	31,7±15,7	
Retraitement	7	10,9	44,9±10,5	
Nature du prélèvement				<0,001
Crachat	59	92,2	35,2±14,7	
Tubage gastrique	5	7,8	2,3±2,2	

D'après ce tableau, le nombre total des malades tuberculeux dans la population d'étude est chiffré à 64. Les personnes âgées de plus de 25 ans sont les plus touchées. En outre, plus de la moitié des malades est constituée des hommes avec un sex-ratio homme/femme de 1,4. La répartition selon le cas de la tuberculose a permis d'identifier que presque la totalité des malades TPM- diagnostiqués sont des nouveaux-cas. Toutefois, il existe une proportion non négligeable des cas inconnus et en retraitement. Concernant la nature du prélèvement, il est constaté que la majorité est constituée par des crachats.

En outre, il a été constaté, également que, l'âge moyen des sujets ne diffère pas significativement selon le genre ni selon le cas de tuberculose. Par ailleurs, les échantillons biologiques obtenus du tubage gastrique sont dominés significativement par celui des enfants.

II.4. Caractéristiques des patients non-tuberculeux

Tableau XVII : Description des patients non-tuberculeux

Variables	n	%	Age Moyen	p
Age (années)	982			
<25	418	42,6		
≥25	564	57,4	29,5± 19,8	
Genre				0,04
Féminin	438	44,6	28,1±19,2	
Masculin	544	55,4	30,6±20,3	
Cas				0,003
Inconnu	451	45,9	29,9±18,0	
Nouveau-cas	517	52,6	28,7±21,1	
Retraitement	14	1,4	46,6±19,7	
Nature du prélèvement				<0,001
Crachat	888	90,4	32,3±18,6	
Tubage gastrique	94	9,6	2,3±5,8	

Ce tableau a permis d'observer que 982 représentent les non-tuberculeux dont plus de la moitié appartiennent dans la tranche d'âge de plus de 25 ans. En outre, plus de la moitié des malades est constituée des hommes. La répartition selon le cas de la tuberculose a permis d'identifier qu'environ la moitié des malades TPM- diagnostiqués est constituée des nouveaux-cas. Concernant la nature du prélèvement, il a été remarqué que la majorité est constituée par des crachats.

Il a été constaté que, significativement, l'âge moyen des hommes diffère de celui des femmes ($p=0,04$). Il en est de même pour l'âge moyen des sujets selon les cas ($p=0,003$) ainsi que selon la nature des échantillons biologiques prélevés ($p<0,001$). Autrement dit, les hommes, les sujets en retraitement présentent un âge moyen plus élevé. Les échantillons biologiques obtenus du tubage gastriques sont dominés par les enfants.

II.5. Facteurs associés à la tuberculose

Tableau XVIII : Répartition des malades tuberculeux et des patients non-tuberculeux

Variables	Malades tuberculeux n =64 (%)	Patients non-tuberculeux n =982 (%)	OR [IC=95%]	p
Age (années)				NS
<25	21(32,8)	418(42,6)	1	
≥25	43(67,2)	564(57,4)	0,7 [0,4-1,1]	
Genre				NS
Féminin	27(44,2)	438(44,6)	1	
Masculin	37(55,8)	544(55,4)	0,9 [0,5-1,5]	
Cas				<0,001
Inconnu	12(18,8)	451(45,9)	3,3 [1,7-6,3]	
Nouveau-cas	45(70,3)	517(52,6)	18,8 [6,4-55]	
Retraitement	7(10,9)	14(1,4)	1	
Nature du prélèvement				NS
Crachat	59(92,2)	888(90,4)	1,2 [0,5-3,2]	
Tubage gastrique	5(7,8)	94(9,6)	1	

L'analyse des facteurs associés à la tuberculose a permis d'identifier que le fait d'avoir un âge supérieur à 25 ans a influencé la survenue d'une tuberculose mais cette association reste statistiquement Non Significative (NS). Il ressort également que le genre n'est associé significativement à la survenue de la tuberculose. En outre, les nouveaux-cas ont déterminé la présence de la tuberculose diagnostiquée à la culture avec une association fortement positive et statistiquement significative (OR 18,8[6,4-55]). Par ailleurs, il n'existe pas une association significative entre la nature du prélèvement et la présence de la tuberculose à la culture.

II.6. Facteurs associés au nombre de colonies

II.6.1. Selon l'âge

Tableau XIX : Relation entre nombre de colonies et l'âge

Age	Basse n=32(%)	Haute n=32(%)	OR [IC=95%]	P
<25	11(34,4)	10(31,3)	1	
≥25	21(65,6)	22(68,8)	1,1[0,4-3,2]	NS

Il a été observé qu'une association statistiquement non significative a été relevée entre les sujets âgés supérieurs ou égale à 25 ans et le nombre de colonies après la mise en culture des échantillons biologiques des sujets étudiés. Le nombre de colonies à la culture des sujets de 25ans et plus est plus élevé que celui des sujets de moins de 25 ans.

II.6.2. Selon le genre

Tableau XX : Relation entre nombre de colonies et le genre

Genre	Basse n=32(%)	Haute n=32(%)	OR [IC=95%]	P
Féminin	14(43,8)	13(40,6)	1	
Masculin	18(56,3)	19(59,4)	1,1[0,4-3,0]	NS

D'après cette analyse, une association statistiquement non significative a été remarquée entre le genre masculin et le nombre de colonies après la mise en culture des échantillons biologiques des sujets étudiés. Le nombre de colonies à la culture des hommes est plus élevé que celui des femmes.

II.6.3. Selon le cas

Tableau XXI : Relation entre nombre de colonies et le cas

Cas	Basse n=32(%)	Haute n=32(%)	OR [IC=95%]	P
Inconnu	6(18,8)	6(18,8)	6[0,5-66,2]	
Nouveau-cas	25(78,1)	20(62,5)	7,5 [0,8-67,5]	NS
Retraitement	1(3,1)	6(18,8)	1	

Il a été constaté à partir de ce tableau qu'une association forte mais statistiquement non significative a été observée entre le nouveau cas et le nombre de colonies après la mise en culture des échantillons biologiques des sujets étudiés. Le nombre de colonies à la culture des nouveaux cas est plus élevé que celui des autres cas.

II.6.4. Selon la nature du prélèvement

Tableau XXII : Relation entre nombre de colonies et nature de prélèvement

Nature du prélèvement	Basse n=32(%)	Haute n=32(%)	OR [IC=95%]	P
Crachat	28(87,5)	31(96,9)	0,2[0,1-2,1]	NS
Tubage gastrique	4(12,5)	1(3,1)	1	

Selon ce tableau, une association statistiquement non significative a été constatée entre la nature du prélèvement et le nombre de colonies après la mise en culture des échantillons biologiques des sujets étudiés. Le nombre de colonies à la culture des échantillons de crachat est plus élevé que celui des échantillons du tubage gastrique.

II.7. Répartition du nombre de colonies moyen selon le profil sociodémographique et épidémioclinique

Tableau XXIII : Proportion âge, genre, cas, nature prélèvement – nombre de colonies

Variables	n	%	Nombre des colonies Moyen	p
Age (années)	64			NS
<25	21	32,8	107,3±118,0	
≥25	43	67,2	100,3±103,3	
Genre				NS
Féminin	27	42,2	98,8±106,8	
Masculin	37	57,8	105,4±109,2	
Cas				0,03
Inconnu	12	18,8	101,8±118,9	
Nouveau cas	45	70,3	87,5±99,6	
Retraitement	7	10,9	201,4±96,6	
Nature du prélèvement				NS
Crachat	59	92,2	32,3±18,6	
Tubage gastrique	5	7,8	2,3±5,8	

Ce tableau a permis d'observer que 64 représentent les malades tuberculeux proprement dit ceux qui ont obtenu le nombre de colonies moyen pour le diagnostic de la tuberculose. Plus de la moitié appartiennent dans la tranche d'âge de plus de 25 ans. En outre, plus de la moitié de ces malades sont des hommes. La répartition selon le cas de la tuberculose a permis d'identifier qu'environ la moitié des malades TPM- diagnostiqués ayant le nombre moyen de colonies sont des nouveaux cas. Concernant la nature du prélèvement, il a été remarqué que la majorité est constituée par des crachats.

Il a été constaté que, significativement, le nombre de colonies moyen chez les nouveaux cas diffère de celui des cas inconnu et de retraitement ($p=0,03$). Autrement dit, les nouveaux cas, présentent un nombre de colonies moyen plus élevé.

II.8. Régression linéaire simple du taux sérique du nombre de colonies en fonction de l'âge du sujet

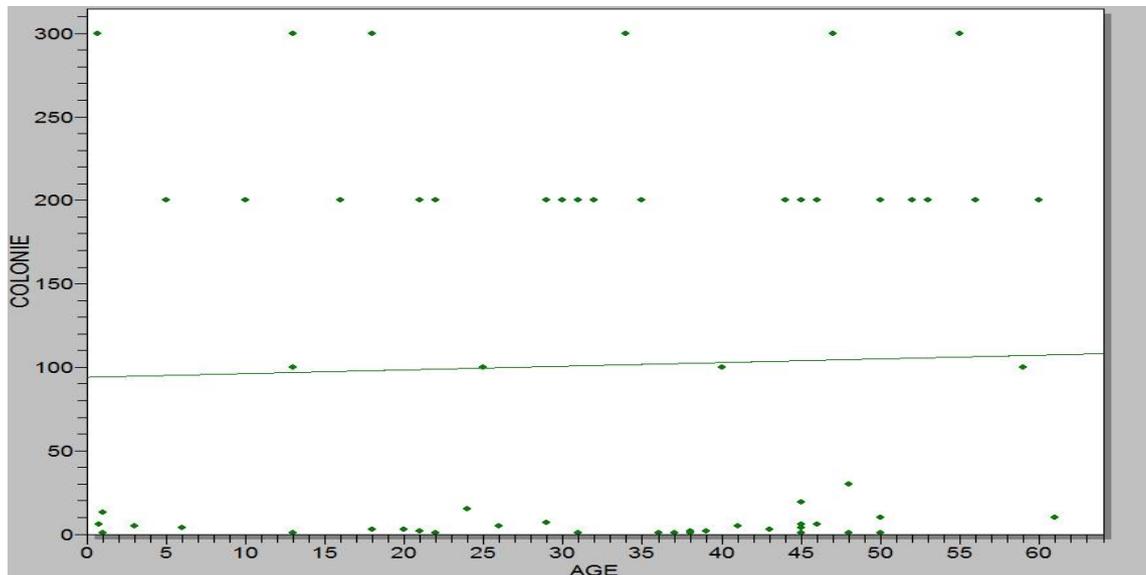


Figure 8 : Diagramme de régression du taux sérique du nombre de colonies en fonction de l'âge du sujet (années)

La figure ne permet pas de déterminer une relation linéaire entre le nombre de colonies et l'âge des malades tuberculeux diagnostiqués à la culture. En effet, l'analyse de la régression linéaire simple ne permet pas de dire que le nombre de colonies varie en fonction de l'âge.

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

DISCUSSION

I. Performance GeneXpert face à la culture

Les objectifs de l'étude étant de comparer la performance d'un nouveau test de diagnostic de confirmation de la TPM- dont le GeneXpert par rapport à la culture. En effet, depuis des temps, la culture représente l'examen de référence de diagnostic de la tuberculose [35]. Mais les résultats sont retardés dont le délai moyen jusqu'à la détection a été de 17 jours avec la culture en milieu liquide et >30 jours avec la culture en milieu solide [15]. Aussi, elle nécessite un niveau d'infrastructure et d'expertise qui n'est disponible que dans les laboratoires de référence [35].

Il a été mis en exergue, en comparaison avec la mise en culture que le test GeneXpert a une sensibilité de 75%.

Cette valeur de la sensibilité peut classer le test au GeneXpert comme un test de diagnostic de dépistage mais pas de confirmation. Mais cette sensibilité varie selon la nature du prélèvement. Selon l'OMS, la sensibilité groupée du test GeneXpert en comparant à la mise en culture était de 66 % (ICr à 95 % = 52-77 %) pour les échantillons d'expectorations spontanées ou d'expectorations induites et de 66 % (ICr à 95 % = 51-81 %) pour les échantillons de lavage ou d'aspiration gastrique [6]. Outre, pour le test de confirmation, la spécificité doit être élevée. Dans l'étude, le test de GeneXpert a une spécificité de 90%. Ce résultat rejoint le profil international d'un test de diagnostic de confirmation.

A part les résultats de la présente étude, les données sur les cas à frottis négatif ont été obtenues à partir de 24 études (33 centres d'études, 7.247 participants). Les estimations de la sensibilité ont présenté une grande variabilité (fourchette : 43-100%) ; celles de la spécificité ont varié moins (fourchette : 86-100%). Une méta-analyse a porté sur 23 études permettant de faire une comparaison directe entre les sous-groupes à frottis positif et les sous-groupes à frottis négatif. L'estimation groupée de la sensibilité pour les cas de tuberculose à frottis négatif et à culture positive a été de 68% [6]. Les résultats des essais cliniques contrôlés de validation auxquels ont participé 1.730 sujets tuberculeux ont montré qu'un seul test direct au GeneXpert a permis de détecter 92,2% des patients

donnant des cultures positives. La sensibilité d'un seul test au GeneXpert chez les patients à frottis négatif et à culture positive a été de 72,5%, passant à 90,2% lorsque trois échantillons ont été analysés. La spécificité a été de 99% [15]. La sensibilité du test GeneXpert réalisé sur des échantillons d'expectorations spontanées ou d'expectorations induites obtenus chez des enfants chez qui le résultat de l'examen de frottis a été négatif a été comprise entre 25% et 86%. L'estimation groupée de la sensibilité a été de 55% chez les enfants à frottis négatif et lorsque le test GeneXpert a été utilisé pour des échantillons de lavage ou d'aspiration gastrique de 62% chez les enfants à frottis négatif [6].

En tenant compte de la prévalence du TPM- dans l'étude, d'après l'analyse, le test de GeneXpert a une VPN de 98%. Cette valeur peut être considérée comme maximale et rajoute encore cet examen dans les critères de diagnostic de dépistage. En plus, le test de GeneXpert a eu une valeur prédictive positive faible (35%) contrairement au VPP attendu s'il s'agissait d'un test de diagnostic de confirmation. La figure 9 présente la VPP et la VPN de la détection de la tuberculose par le système GeneXpert dans des milieux ou des populations ayant des taux de prévalence variables de la tuberculose. La VPN dépasse 99% en situation de forte comme de faible prévalence de la tuberculose, c'est-à-dire qu'un résultat négatif exclut avec exactitude la tuberculose. En général, entre 10 et 20% des personnes présentant des symptômes respiratoires peuvent avoir une tuberculose confirmée en situation de charge élevée. Dans la mise en œuvre rapide du test diagnostique GeneXpert, des essais cliniques ont été faits. La figure 9 montre que, dans ce cas, l'immense majorité des patients ayant un résultat négatif à l'essai GeneXpert n'auront pas la tuberculose et qu'il y aura très peu de faux positifs [15].

Tableau 1. Faux positifs, faux négatifs et valeurs prédictives de la détection de la tuberculose avec l'essai Xpert MTB/RIF, en fonction des taux de prévalence dans un échantillon de population de 1000 personnes

Prévalence de la tuberculose	VPP	VPN	Vrais positifs*	Faux négatifs*	Faux positifs*	Vrais négatifs*
1 %	48 %	100 %	9,1	0,9	9,9	980,1
2 %	65 %	100 %	18,2	1,8	9,8	970,2
3 %	74 %	100 %	27,3	2,7	9,7	960,3
4 %	79 %	100 %	36,4	3,6	9,6	950,4
5 %	83 %	100 %	45,5	4,5	9,5	940,5
6 %	85 %	99 %	54,6	5,4	9,4	930,6
7 %	87 %	99 %	63,7	6,3	9,3	920,7
8 %	89 %	99 %	72,8	7,2	9,2	910,8
9 %	90 %	99 %	81,9	8,1	9,1	900,9
10 %	91 %	99 %	91	9	9	891
11 %	92 %	99 %	100,1	9,9	8,9	881,1
12 %	93 %	99 %	109,2	10,8	8,8	871,2
13 %	93 %	99 %	118,3	11,7	8,7	861,3
14 %	94 %	99 %	127,4	12,6	8,6	851,4
15 %	94 %	98 %	136,5	13,5	8,5	841,5
20 %	96 %	98 %	182	18	8	792
25 %	97 %	97 %	227,5	22,5	7,5	742,5

* Comparaison de la sensibilité (91 %) et de la spécificité (99 %) de la détection de la tuberculose avec le système Xpert MTB/RIF, par rapport à une méthode de référence (culture)

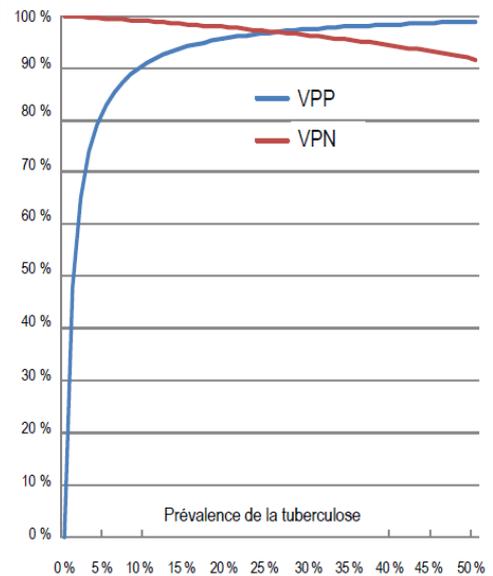


Figure 9 : VPP-VPN des essais cliniques de l'OMS

Source : Organisation Mondiale de la Santé. Mise en œuvre rapide du test diagnostique Xpert MTB/RIF : guide technique et opérationnel : considérations pratiques WHO/HTM/TB. 2011.2 [15].

Par ailleurs, l'étude faite sur un dispensaire de soins primaires en Afrique du Sud a apporté des preuves qu'un test GeneXpert isolé sur le site de soins est une technique de diagnostic rapide et précise chez les suspects de tuberculose à frottis négatif. Comme dans d'autres observations chez les suspects de tuberculose à frottis négatif mais à culture positive, ils ont observé une sensibilité de 67% pour un test GeneXpert isolé. Pour leur étude, l'efficacité du GeneXpert est supérieure à celle de la culture puisque le GeneXpert a détecté un nombre similaire de cas (15 positifs à la culture, 16 positifs à le GeneXpert), puisqu'il comportait 98% de résultats valables par comparaison avec 80% de résultats valables des cultures et puisque plus d'un quart des résultats positifs à le GeneXpert sont survenus chez des patients dont les résultats des cultures ont fait défaut ou dont les cultures ont été contaminées [14]. Une étude antérieure sur la modélisation analytique de la décision a évalué l'impact du GeneXpert sur le coût et le rapport coût-efficacité des soins de la tuberculose dans trois pays [36]. Les résultats suggèrent que chez les suspects

de tuberculose à frottis négatif, le GeneXpert est un outil de diagnostic dont le rapport coût-efficacité est bon par comparaison avec l'examen microscopique des frottis associé au diagnostic clinique (qui pourrait inclure un cliché thoracique et une antibiothérapie d'essai) [14]. Les figures en annexe 3 présentent une vue d'ensemble des études comparant les coûts de l'utilisation du test GeneXpert et des tests complémentaires associés aux coûts de l'utilisation des algorithmes de diagnostic actuels pour le diagnostic de la tuberculose.

Les résultats obtenus ont permis de mettre en exergue que par rapport à la culture, le test au GeneXpert a objectivé 89 faux positifs et 16 faux négatifs. Dans l'étude pour la mise à jour de la politique pour l'utilisation du test GeneXpert pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et de la tuberculose extrapulmonaire chez l'adulte et chez l'enfant selon OMS, des récapitulatifs des résultats des faux positifs et faux négatifs ont été établis avec une norme de référence culture (figure 10 et 11) [6].

Résultat	Test Xpert MTB/RIF sur des échantillons d'expectorations spontanées ou d'expectorations induites				Test Xpert MTB/RIF sur des échantillons de lavage ou d'aspiration gastrique			
	Nombre de résultats/1000 personnes testées (ICr à 95 %) ^a			Qualité des données	Nombre de résultats/1000 personnes testées (ICr à 95 %) ^a			Qualité des données
	Prévalence 10/1000 ^b	Prévalence 50/1000 ^b	Prévalence 100/1000 ^b		Prévalence 10/1000 ^b	Prévalence 50/1000 ^b	Prévalence 100/1000 ^b	
Vrais positifs (personnes présentant une tuberculose)	6 (4-7)	28 (21-35)	55 (41-69)	Faible ⊕⊕○○	6 (4-8)	31 (22-40)	62 (44-80)	Très faible ⊕○○○
Faux négatifs (personnes classées de manière erronée comme ne présentant pas de tuberculose)	5 (3-6)	23 (16-30)	45 (31-59)	Faible ⊕⊕○○	4 (2-6)	19 (10-28)	38 (20-56)	Très faible ⊕○○○
Faux positifs (personnes classées de manière erronée comme présentant une tuberculose)	20 (10-40)	19 (10-38)	18 (9-36)	Moyenne ⊕⊕⊕○	10 (10-30)	10 (10-29)	9 (9-27)	Moyenne ⊕⊕⊕○
Vrais négatifs (personnes ne présentant pas de tuberculose)	970 (950-980)	931 (912-941)	882 (864-891)	Moyenne ⊕⊕⊕○	980 (960-941)	941 (922-941)	891 (873-891)	Moyenne ⊕⊕⊕○

ICr = intervalle de crédibilité.

^a Le nombre attendu de résultats de tests Xpert MTB/RIF était basé sur des estimations de la sensibilité et de la spécificité calculées à partir d'une comparaison à la mise en culture pour différentes prévalences de la tuberculose.

^b Les estimations de la prévalence de la tuberculose ont été fournies par le Groupe d'orientation de l'OMS.

Figure 10 : Exactitude du test GeneXpert pour la détection de la tuberculose chez l'enfant après un examen microscopique de frottis dont le résultat s'est avéré négatif

Résultat	Structure de l'étude	Facteurs pouvant diminuer la qualité des données					Qualité des données	Nombre de résultats/1000 personnes à frottis négatif testées (ICr à 95 %)		
		Limites	Caractère indirect	Incohérence	Imprécision	Biais de publication		Prévalence 25/1000	Prévalence 50/1000	Prévalence 100/1000
Vrais positifs (personnes présentant une tuberculose)	Trans- versale	Aucune ^a	Aucune ^b	Importante (-1) ^f	Aucune ^d	Non détecté ^e	Moyenne ⊕⊕⊕○	17 (15-19)	34 (31-37)	68 (61-74)
Faux négatifs (personnes classées de manière erronée comme ne présentant pas de tuberculose)	Trans- versale	Aucune ^a	Aucune ^b	Importante (-1) ^f	Aucune ^d	Non détecté ^e	Moyenne ⊕⊕⊕○	8 (7-10)	16 (13-20)	32 (26-39)
Faux positifs (personnes classées de manière erronée comme présentant une tuberculose)	Trans- versale	Aucune ^a	Aucune ^b	Aucune	Aucune	Non détecté ^e	Élevée ⊕⊕⊕⊕	10 (10-20)	10 (10-19)	9 (9-18)
Vrais négatifs (personnes ne présentant pas de tuberculose)	Trans- versale	Aucune ^a	Aucune ^b	Aucune	Aucune	Non détecté ^e	Élevée ⊕⊕⊕⊕	965 (956-965)	941 (931-941)	891 (882-891)

Figure 11 : Exactitude du test GeneXpert pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte à frottis négatif

Source : Organisation Mondiale de la Santé. Technique automatisée d'amplification de l'acide nucléique en temps réel pour la détection rapide et simultanée de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine : Utilisation du test Xpert MTB/RIF pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et de la tuberculose extrapulmonaire chez l'adulte et l'enfant. Mise à jour de la politique WHO/HTM/TB. 2013.16 ISBN : 978 92 4 250633 4 [6].

Les faux positifs peuvent entraîner des graves problèmes dans la société et surtout pour l'individu en question. Pour le patient il serait difficile d'accepter la maladie et pourrait être source de retentissement insupportable sur le plan psychologique. En effet dans nos temps, à Madagascar comme dans certains pays la tuberculose constitue encore une maladie taboue et disgracieuse pour la société. La tuberculose est longtemps perçue comme maladie des pauvres. Dans l'étude de Mandrosovololona, 40,7% des personnes enquêtées ont pensé que la tuberculose se transmet à travers les échanges des ustensiles de cuisine comme les cuillères, la tasse, ou même en cohabitant avec un tuberculeux [37]. Pour les femmes, la tuberculose peut limiter les chances de mariage ou conduire à un rejet par le mari et à des actes de harcèlement de la part de la belle-famille; et pour les hommes, la tuberculose peut entraîner une perte de revenus et des difficultés économiques [38].

Ces points de vue sur la tuberculose pourront affecter la motivation des malades à accéder au dépistage de peur d'être stigmatisés ou même discriminés par la famille. Cette situation serait un grand handicap pour promouvoir la lutte contre la tuberculose. Par ailleurs, ces faux positifs seraient un gaspillage budgétaire du ministère sur le coût et approvisionnement quotidien des traitements antituberculeux des CDT. En effet compte tenu du double risque lié aux coûts indirects du traitement d'une part de non adhérence du patient au traitement et d'autre part du choc économique sur sa famille, et l'absence de services sociaux permettant l'identification imprécise des patients à risque, le programme national de la tuberculose adopte dans la prestation de service antituberculeux un paquet minimum d'Activités qui fournit gratuitement aux patients les traitements antituberculeux pour éviter que le coût direct du traitement fasse obstacle à son succès [18]. De toute évidence, l'introduction par excès des antituberculeux paraît la meilleure solution pour éviter de subir les effets néfastes de la tuberculose. Mais les effets secondaires des traitements antituberculeux rajoutent au rapport bénéfice-risque à prendre en compte sur son introduction.

Les faux négatifs favorisent la propagation de la maladie ainsi que la morbidité liée à la tuberculose étant donné qu'ils ne sont pas traités à tort. La tuberculose est la principale cause de morbidité et de mortalité pour la classe la plus productive dans la population de 15 à 50ans à Madagascar. En effet un taux de décès élevé signe un retard de prise en charge ou parfois des erreurs de diagnostic de TPM- et TEP. A titre indicatif, le nombre de décès est estimé à 12.500 selon l'impact de la lutte contre la tuberculose modélisé par l'OMS soit de 52 pour 100.000 habitants. Ainsi chez les patients à haut facteurs de risque de la tuberculose chez les TPM-, l'administration de traitements antituberculeux présomptifs pourrait être justifiée parce que les cas de tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative ou seulement positive à la culture sont beaucoup moins contagieux [21]. Mais non traiter et avec le temps elle ne serait plus paucibacillifère et deviendrait très contagieuse. Alors qu'une personne malade de tuberculose non traité peut infecter en moyenne 12 personnes par an [21]

Outre, la performance du GeneXpert face à la culture a été stratifiée selon les variables d'étude.

Concernant le paramètre intrinsèque, la sensibilité de chaque variable avoisine la sensibilité générale de l'étude (75%) sauf selon le cas de la tuberculose et le tubage gastrique.

La sensibilité était plus faible pour le tubage gastrique (60%) que le crachat (66%) mais ces résultats corroborent à ceux de l'OMS où la sensibilité groupée du test GeneXpert en comparant à la mise en culture était de 66 % pour les échantillons d'expectorations spontanées ou d'expectorations induites que pour les échantillons de lavage ou d'aspiration gastrique.

Par contre elle a été plus élevée pour les cas inconnu (91%) et retraitement (100%).

Pour le retraitement, ce résultat pourrait s'expliquer au fait qu'il soit constitué de sujet qui a déjà été traité pour tuberculose tel que rechute et échec. Mais la rechute a été déclaré "guéri" ou "traitement terminé", et revient avec une tuberculose confirmée bactériologiquement (par frottis ou culture) et l'échec présente des frottis de crachats positifs après 5 mois ou plus de traitement [21]. L'utilisation du GeneXpert sur ce plan se porte alors d'une part comme suivit de traitement. Mais il n'a pas été démontré que les tests moléculaires basés sur la détection de l'ADN conviennent pour le suivi du traitement, par conséquent, le test GeneXpert ne doit pas être utilisé pour le suivi du traitement. L'examen microscopique, ou la mise en culture, ou les deux, restent indispensables pour ce suivi [6]. D'autre part il pourrait être utilisée pour le diagnostic précoce de la résistance aux antituberculeux (Isoniazide, Rifampicine). En effet tous les malade n'ayant pas guéri avec le régime de traitement nouveau cas ou avec le régime de retraitement sont considérés comme des échecs, malades chroniques suspects de tuberculose résistant aux antituberculeux ou TB-MR et doivent être si possible orientés vers les centres de référence et de prise en charge des mycobactéries multi-résistants [21]. Les résultats des essais cliniques contrôlés de validation sur le GeneXpert utilisés pour la procédure de synthèse des données par l'OMS en 2010 ont décelé la résistance à la rifampicine avec une sensibilité de 99,1 % ce qui avoisine la sensibilité du variable retraitement de l'étude [15].

Pour le cas inconnu, cette variable est constituée d'une population très vague. Elle peut être des nouveau-cas, des retraitements, ce qui pourrait expliquée cette sensibilité élevée.

La spécificité selon les variables d'étude ont présenté une faible variabilité (fourchette : 85-98%). Ces résultats sont élevés et corroborent au profil de la spécificité générale du GeneXpert de l'étude qui rejoint le profil international d'un test de diagnostic de confirmation. Autrement dit pour chaque variable, le test est très spécifique, et il a l'avantage de poser le diagnostic en cas de positivité.

Le fait que la sensibilité et la spécificité élevées ne soient pas égales à 100 % traduirait les imperfections techniques du test et n'aurait rien à voir avec le malade.

Les paramètres extrinsèques dépendent de la prévalence de la TPM-. Selon la littérature, si la prévalence est faible alors la VPP doit être faible et la VPN doit être élevée pour que l'échantillon soit représentatif. Pour le cas de Madagascar, la prévalence de la TPM- a été faible. Elle est estimée à 1 et 1,2 nouveau-cas de TPM- pour chaque TPM + selon le modèle épidémiologique pré-VIH de la tuberculose avec un taux de prévalence de 413 pour 100.000 habitants en 2013 [17].

Dans l'étude, la VPN a été élevée pour chaque variable d'étude avec une très faible variabilité (fourchette : 97-100%). La VPP a été faible avec une faible variabilité (fourchette : 14-44%). En tous ces variables sont représentatifs sauf le nouveau-cas, le retraitement, le tubage gastrique où leur VPP sont respectivement élevées (60%, 70%, 75%). On retrouve pour ces dernières une forte VPP, alors ce test pourrait présenter un intérêt de dépistage dans cette population (nouveau cas, retraitement, tubage gastrique) étant donné qu'elle a aussi une VPN maximale, une sensibilité élevée et une spécificité élevée.

Il a été mis en évidence que la culture est plus performante que le test au GeneXpert. La sensibilité, la spécificité, la VPN du test au GeneXpert sont élevées tandis que la VPP est faible. De plus les faux positifs et faux négatifs présentent des problèmes pour le sujet, la famille, la société et surtout pour le succès des cibles pour la santé dans l'ODD pour la tuberculose. Ces objectifs visent à mettre un terme à l'épidémie de tuberculose d'ici 2030 et éliminer la tuberculose en tant que problème de santé publique en 2050.

Au terme de ces résultats, des suggestions sont proposées afin d'augmenter le taux de diagnostic précoce et le traitement adéquat des cas TPM- pour être conforme aux objectifs du PNLT. L'étude tient à suggérer :

- Le test GeneXpert doit être utilisé comme test de diagnostic de dépistage que de confirmation pour les cas de TPM- dans un contexte à haute prévalence de tuberculose pulmonaire et doit être utilisé comme test en série avec la culture si possible.
- Les TPM- avec test GeneXpert positif ou négatif dans un contexte à haute prévalence de tuberculose pulmonaire avec un accès très limité à la culture doivent systématiquement être traités comme tuberculose maladie. Une étude sur le rapport coût-bénéfice-risque sur l'introduction systématique des antituberculeux en attendant la confirmation de l'examen de culture en cas de TPM- après un test de GeneXpert serait un complément pour cette étude.

A l'endroit du ministère de la santé publique et aux responsables du programme national de lutte contre la tuberculose.

- Promouvoir et faciliter l'accès à la culture dans les laboratoires régionaux de référence.
- Allouer un budget suffisant pour mieux garantir une bonne qualité de bacilloscopie.
- Favoriser l'instauration en quantité suffisante du test GeneXpert.
- Renforcer la formation et la capacité technique des personnels de santé axés dans la lutte.

A l'endroit du personnel de santé:

- Acquérir le maximum de connaissance dans le mode de prélèvement de crachat pour assurer une bonne valeur prédictive des résultats.

A l'endroit des chercheurs :

- Consacrer plus d'étude dans l'innovation du milieu de culture de mycobactéries pour améliorer la durée de culture.

II. Caractéristiques de la population de l'étude

II.1. Âge

Il a été constaté que l'âge de 30 ans constitue l'âge médian de la population de l'étude avec un âge minimal de 1 mois et un âge maximal de 82 ans. La tuberculose touche essentiellement les adultes, au cours des années où ils sont le plus productifs [2]. L'atteinte de ce groupe d'âge serait due à la pauvreté de Madagascar. La tuberculose affecte surtout les individus à bas niveau socio-économique [39]. Selon l'enquête Nationale sur les OMD, plus d'un malgache sur deux (52%) vivaient en 2012 sous le seuil national de la pauvreté extrême [40]. Ces individus sont exposés à plusieurs facteurs de risque comme le surmenage physique et/ou moral, la promiscuité, la pauvreté, la malnutrition [39]. Toutefois, tous les groupes d'âge sont à risque [2]. L'atteinte des âges extrêmes résulte le plus souvent d'une contamination familiale. L'étude d'IKRAME en 2009-2014 au Khénifra région Maroc a constaté que la TPM- survient généralement chez le jeune adulte avec une fréquence de 60% dans la tranche d'âge de 20-60 ans [41].

II.2. Genre

D'après l'analyse de données, une prédominance masculine a été soulevée. Cette constatation est paradoxale puisque les femmes fréquentent beaucoup plus les structures de soins que les hommes [42]. Deux hypothèses pourraient expliquer cette prédominance masculine:

- les comportements à risque beaucoup plus fréquents chez l'homme (tabagisme, alcoolisme),
- une forte incidence en milieu carcéral constitue un facteur contribuant dans la mesure où la plupart des détenus sont des hommes. A Antananarivo, la prison d'Antanimora comprend majoritairement des détenus hommes. Elle tient sa spécificité du fait que c'est la prison la plus dense de Madagascar (2800 détenus pour une capacité de 800), elle est souvent montrée du doigt quand il s'agit d'illustrer la surpopulation carcérale dans le pays. Les détenus qui n'ont pas de famille pour apporter de paniers sont exposés à une malnutrition. La base alimentaire dans les prisons est uniquement constituée de racines de manioc séché.

Les tubercules apportent des calories en quantité importante mais elles sont pauvres en substances minérales et en vitamines [43]. En tout, ces conditions de vie carcérales sont à risque pour le développement de tuberculose pulmonaire.

Cette prédominance masculine parmi les cas de tuberculose pulmonaire est également constatée dans une étude menée au Maroc par EL FARIDI en 2008-2012 avec sexe ratio Homme/Femme de 1,1, ainsi que par Ikrame M en 2009-2014 avec un sexe ratio Homme/Femme de 1,3 [15].

II.3. Cas de tuberculose

La répartition selon le cas de la tuberculose a permis d'identifier que presque la totalité sont des nouveaux cas. Selon la littérature, l'une des conséquences principale de la co-infection tuberculose-VIH serait le diagnostic en excès de TPM- à cause des difficultés de diagnostic. En revanche, Madagascar serait le sixième pays de la région d'Afrique de l'OMS à haute prévalence de tuberculose mais les moins frappé par l'épidémie du sida. En plus, un déficit de dépistage de TPM- a été marqué en 2013 en raison de faible couverture de la radiographie. Le modèle épidémiologique pré-VIH de la tuberculose estime qu'il y a entre 1 et 1,2 nouveau cas de TPM- pour chaque TPM + [17]. Ces nouveaux cas seraient peut être suite au diagnostic de TPM- par un algorithme clinique dans ce pays. Ces symptômes sont représentés par une toux persistante pendant 2 semaines ou plus, des expectorations parfois sanglantes, des difficultés à respirer, des douleurs dans la poitrine, une perte de poids, d'énergie et de l'appétit, un sentiment de malaise générale et de fatigue, des sueurs et de la fièvre peuvent simuler d'autre pneumopathie voire même autre étiologie. Mais vue que le dépistage au crachat BAAR est systématique devant ce tableau, les nouveaux cas des patients TPM- recrutés augmentent.

II.4.Nature du prélèvement

Les prélèvements des crachats constituent la majorité de l'échantillon soit de 90,5%. Ce constat pourrait être lié au fait que chaque fois qu'un cas de tuberculose pulmonaire est suspecté, il faut privilégier l'examen microscopique des expectorations. Quand la toux est productive, le crachat est préférable au tubage gastrique. En effet, la réalisation de ce dernier nécessite un milieu plus spécialisé en raison qu'il soit invasif et

afin d'assurer la sécurité du personnel au risque élevé de contagion [21]. En plus, la toux chronique est une des principaux motifs de consultation des patients selon l'étude de Randriamialy en 2014 [44]. En général, une toux chronique ne paraît alarmante que si elle est productive surtout avec des expectorations parfois sanglantes [23].

III. Facteurs associés à la tuberculose

III.1. Âge

Le fait d'avoir un âge de 25 ans ou plus a influencé la survenue d'une tuberculose mais avec une association statistiquement non significative (OR=0,7 [0,4-1,1]). D'après l'analyse, il a été constaté que les personnes âgées de plus de 25 ans sont les plus touchées par la maladie (67,2%). Selon l'étude fait par Ikrame à la région de Khenifra au Maroc, l'âge jeune (20 à 40ans) est la tranche d'âge la plus touchée par la maladie TPM-diagnostiquée (42,3%) [41]. La tuberculose affecte surtout la population jeune et active de la société. D'après l'OMS, la plupart des cas surviendraient dans le groupe d'âge de 20 à 44 ans [39]. En effet, la tranche de 0-15ans est moins active et généralement couverte par le BCG vaccin administré très tôt voir dès la naissance [21], une raison pour laquelle on a moins de cas de tuberculose dans cette tranche d'âge. Outre, l'âge moyen des malades dans l'étude étant de 32,6±16,6. Ceci pourrait être dû à une diversité d'activités dynamique qui caractérise ce groupe (Etudes en lycée et Universités, travail collectif en zone franche, fréquentation des clubs sportifs...). En plus, ce groupe est le plus concerné par le VIH, sachant que le VIH est un facteur le plus puissant d'augmentation du risque de survenue de la tuberculose. En effet, la tuberculose peut survenir à tout moment de l'évolution de l'infection à VIH [21]. Cette association âge- tuberculose est non significative car même plus de la moitié des patients TPM- recrutés non tuberculeux appartiennent dans la tranche d'âge de plus de 25 ans d'après les résultats de l'étude.

III.2. Genre

D'après les résultats du dernier recensement général de la population publiés en 2012 par l'Institut National de la Statistique de Madagascar, le rapport entre homme sur femme est équilibré, proprement dit avec un sexe ratio homme/femme très proche de 1 (soit 0,99) dont les femmes représentent 50,2% de la population [40]. D'après la présente

étude, le sexe masculin est associé de manière non significative à la survenue de la tuberculose (OR= 0,9 [0,5-1,5]). Il a été observé que parmi les malades TPM-diagnostiqués, il y a plus d'hommes que de femmes (57,8% d'hommes contre 42,2% de femmes). Selon l'OMS, le tabagisme accroît fortement le risque de tuberculose. Plus de 20% des cas de tuberculose dans le monde peuvent être attribués au tabagisme [40]. En effet, le tabagisme fumé constitue un facteur de risque additionnel; il est relativement important chez 25% d'hommes qui fument, bien moindre chez les femmes dont seulement 2% fument [42]. Il peut contribuer à expliquer le sex-ratio de 1,4 en faveur des hommes observé pour ces malades TPM-. Mais cette association entre le genre et la tuberculose reste non significative car cette étude même a mis en évidence que significativement la répartition du genre pour les patients non-tuberculeux recrutés a été dominé par le sexe masculin avec un sexe ratio de 1,2 en faveur des hommes.

III.3. Cas de tuberculose

Les nouveaux cas ont déterminé la présence de la tuberculose diagnostiquée à la culture avec une association fortement positive et statistiquement significative (OR 18,8[6,4-55]). La répartition selon le cas de la tuberculose a permis d'identifier que presque la totalité des TPM- diagnostiquées sont des nouveaux cas. Ces résultats s'expliquent au fait que les nouveaux cas ont présenté un nombre de colonies moyen significatif que les autres cas dans l'étude. En effet, les recrues ayant un nombre de colonie moyen représentent les vrais malades tuberculeux.

III.4. Nature du prélèvement

Pendant l'étude, il a été observé que la nature du prélèvement "crachat" a déterminé de manière non significative la présence de la tuberculose (OR=1,2 [0,5-3,2]). En effet, la majorité des prélèvements revenus positifs sont significativement des crachats. Ceci s'explique au fait que dans la mise en œuvre du PNLT, les produits de crachats sont privilégiés par rapport au tubage gastrique pour chaque cas de tuberculose pulmonaire suspect [21]. Aussi, les prélèvements des crachats constituent la majorité de l'échantillon dans l'étude soit de 90,5%. Ainsi, il serait logique que le crachat soit la majorité des résultats positifs. Outre, il a été observé que significativement, les crachats constituent la plupart des prélèvements des patients non-tuberculeux. Ces crachats

négatifs peuvent être le reflet d'un mauvais échantillon. Selon la littérature, la sensibilité d'un test de diagnostic dépend de la qualité des échantillons d'expectoration obtenus [45]. Bien que les échantillons de crachats de diagnostic contiennent inévitablement des sécrétions respiratoires à la fois des voies respiratoires saines et du poumon malade, ainsi que des quantités variables de salive, les échantillons de crachats de mauvaise qualité peuvent conduire à des diagnostics de tuberculose oubliés pour tous les tests. Ce qui a suscité beaucoup moins d'attention que le développement de nouveaux produits de diagnostic [46]. Une étude sur l'examen systématique et une méta-analyse ont montré que, par rapport à la collecte standard de l'expectorât ponctuel, la fourniture d'instructions ou la collecte d'un échantillon d'expectoration groupée, a augmenté les chances de diagnostic de la tuberculose en microscopie et en culture de 1,6 à 1,8 fois. L'effet de ces stratégies simples et peu coûteuses sur les performances diagnostiques était semblable à celui du test GeneXpert relativement coûteux qui, dans les plus grandes études publiées, a augmenté les chances de diagnostiquer la tuberculose de 1,3 à 1,5 fois [47].

III.5. Nombre de colonies

Dans cette étude, pour chaque culture positive, le nombre moyen de colonies pour chaque diagnostic revenu positif varie entre 102 ± 107 colonies par millilitre de crachat. Selon la littérature, la culture du *Mycobacterium tuberculosis* du crachat est la plus sensible face à l'examen microscopique. Son seuil de détection étant de dix à cent colonies par millilitre de crachat contre 5.000 à 10.000 BAAR par millilitre pour l'examen microscopique [35]. Par contre la limite de détection du test au GeneXpert étant de 100-131 colonies par millilitre de crachat [48, 49]. Dans la présente étude, une association statistiquement non significative a été relevée entre la nature du prélèvement et le nombre de colonies après la mise en culture des échantillons biologiques des sujets étudiés. Le nombre de colonies à la culture des échantillons de crachat est plus élevé que celui des échantillons du tubage gastrique. En comparaison au seuil de détection de colonies, la culture est encore plus sensible que le test au GeneXpert et ce dernier plus sensible que l'examen microscopique. Mais pour la culture et l'examen microscopique, le seuil de détection n'est sensible qu'avec un prélèvement de bonne qualité et ce qui n'est pas le cas du test au GeneXpert [48]. De ce fait, dans des cas de forte suspicion de tuberculose pulmonaire, le test GeneXpert permet, sur des prélèvements microscopiques négatifs,

d'optimiser un diagnostic rapide de tuberculose en moins de 2 heures [49]. Cette technique pourrait réduire la variabilité de l'interprétation par les techniciens de laboratoire [47]. Mais un résultat négatif obtenu sur un prélèvement pauci-bacillaire ne permet pas d'exclure une tuberculose car la charge bactérienne pauci-bacillifère inclus un seuil de détection jusqu'au-dessous de 100 bactéries par échantillon [50]. Cette technique reste donc moins sensible que la culture.

Par ailleurs, les nouveaux cas ont présenté un nombre de colonies moyen significatif que les autres cas. Ce constat renforce le résultat du facteur associé à la tuberculose qui a objectivé une association fortement positive et statistiquement significative entre les nouveaux cas et la tuberculose diagnostiquée à la culture. Ces analyses expliquent que la prise d'antituberculeux pour les autres cas influence sur le nombre de colonies. Cette analyse montre que l'utilisation du test au GeneXpert essentiellement chez les nouveaux cas peut augmenter les VPN et peut diminuer les faux positifs.

En dépit de ce constat, l'étude tient à suggérer que :

- Le test au GeneXpert ne doit être utilisé que chez les nouveaux cas en cas de TPM-.

CONCLUSION

CONCLUSION

La tuberculose pulmonaire est une maladie très contagieuse. Elle représente un problème de santé publique majeur dans le monde et à Madagascar, malgré des stratégies de lutte recommandées par l’OMS. Le diagnostic précoce et le traitement adéquat des cas, y compris, les cas de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative (TPM-) figurent dans les priorités mondiales dans la lutte antituberculeuse.

Dans la présente étude, il a été observé que la TPM- reste l’apanage des sujets de 25 ans et plus, de sexe masculin. Il a été identifié que la majorité des patients sont des nouveaux cas. Le crachat constitue la majorité des prélèvements. Face à la culture, le GeneXpert reste moins sensible que la culture et un résultat négatif obtenu sur un prélèvement pauci-bacillaire ne permet pas d’exclure une tuberculose. Cette méthode n’est pas pertinente en l’état actuel pour le diagnostic positif de la tuberculose en cas de microscope négative en raison d’une trop faible VPP, lié à une faible prévalence de la TPM-.

En effet, des suggestions à l’endroit de chaque responsable concerné ont été avancées. La considération de ces suggestions contribue à la réduction de l’incidence de cette pathologie.

ANNEXES

Annexe 1 : Coûts d'installation et d'utilisation du GeneXpert
(Exemple du budget annuel détaillé)

	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

Source : Delphine S, MD, MPH. Xpert MTB/RIF pour le diagnostic rapide de la TB sensible et multi-résistante et la TB associée au VIH. Stop TB Department, OMS Genève. Atelier Régional Afrique Francophone Lomé, Togo. janvier 2012.

Annexe 2: Liste des pays remplissant les conditions pour bénéficier d'un tarif

préférentiel sur le matériel et les consommables du GeneXpert au 5/4/2011

Afghanistan	Égypte	Madagascar	Sainte-Lucie
Afrique du Sud	El Salvador	Malaisie	Saint-Kitts-et-Nevis
Albanie	Équateur	Malawi	Saint-Vincent-et-les-Grenadines
Algérie	Érythrée	Maldives	Samoa
Angola	Estonie	Mali	Sao Tomé-et-Principe
Antigua-et-Barbuda	Éthiopie	Maroc	Sénégal
Argentine	Fidji	Maurice	Serbie
Arménie	Gabon	Mauritanie	Seychelles
Azerbaïdjan	Gambie	Mexique	Sierra Leone
Bangladesh	Gaza et Cisjordanie	Micronésie (États fédérés de)	Somalie
Bélarus	Géorgie	Moldova	Soudan
Belize	Ghana	Mongolie	Soudan du Sud
Bénin	Grenade	Monténégro	Sri Lanka
Bhoutan	Guatemala	Mozambique	Suriname
Bolivie	Guinée	Myanmar (Birmanie)	Swaziland
Bosnie-Herzégovine	Guinée-Bissau	Namibie	Syrie
Botswana	Guinée équatoriale	Nauru	Tadjikistan
Brésil	Haïti	Népal	Tanzanie
Bulgarie	Honduras	Nicaragua Niger	Tchad
Burkina Faso	Îles Salomon	Nigéria	Thaïlande
Burundi	Inde	Ouganda	Timor-Leste
Cambodge	Indonésie	Ouzbékistan	Togo
Cameroun	Iraq	Pakistan	Tonga
Cap-Vert	Jamaïque	Palaos	Tunisie
Chili	Jordanie	Panama	Turkménistan
Chine	Kazakhstan	Papouasie-Nouvelle-Guinée	Tuvalu
Colombie	Kenya	Paraguay	Ukraine
Comores	Kirghizistan	Pérou	Uruguay
Congo	Kiribati	Philippines	Vanuatu
Corée du Nord	Kosovo	République centrafricaine	Venezuela
Costa Rica	Laos	République dominicaine	Viet Nam
Côte d'Ivoire	Lesotho	Roumanie	Yémen
Croatie	Lettonie	Russie	Zambie
Cuba	Liban	Rwanda	Zimbabwe
Djibouti	Libéria	Sahara occidental	
Dominique	Libye		
	Lituanie		
	Macédoine (Ex-République yougoslave de)		

Source : Organisation Mondiale de la Santé. Mise en œuvre rapide du test diagnostique Xpert MTB/RIF: guide technique et opérationnel: considérations pratiques WHO/HTM/TB. 2011.2.

Annexe 3 : Vue d'ensemble des études comparant les coûts de l'utilisation du test GeneXpert et des tests complémentaires associés aux coûts de l'utilisation des algorithmes de diagnostic actuels pour le diagnostic de la tuberculose

Référence ^a	Principale question de recherche	Contexte	Population	Algorithme de diagnostic de base	Principale comparaison	Horizon temporel	Prise en considération de la transmission de la tuberculose	Conclusion
Abimbola et al 2012	Analyse coût-efficacité de l'utilisation du test Xpert MTB/RIF pour diminuer la mortalité précoce chez les personnes qui commencent un TAR	Afrique subsaharienne	Personnes infectées par le VIH qui commencent un TAR	Examen microscopique de frottis, radio pulm (chez les personnes à frottis négatif), mise en culture	Test Xpert MTB/RIF comme test de 1 ^{er} intention	6 mois	Oui	L'utilisation du test Xpert MTB/RIF comme test de 1 ^{er} intention est d'un rapport coût-efficacité favorable
Andrews et al 2012	Analyse coût-efficacité de l'utilisation du test Xpert MTB/RIF pour le dépistage de la tuberculose chez les personnes infectées par le VIH qui commencent un TAR	Afrique du Sud	Personnes infectées par le VIH qui commencent un TAR	Examen microscopique de frottis, mise en culture	Test Xpert MTB/RIF comme test de 1 ^{er} intention	Vie entière	Oui	L'utilisation du test Xpert MTB/RIF comme test de 1 ^{er} intention est d'un rapport coût-efficacité favorable
Menzies et al 2012	Analyse coût-efficacité de l'utilisation du test Xpert MTB/RIF pour le diagnostic de la tuberculose	Afrique du Sud, Botswana, Lesotho, Namibie et Swaziland	Personnes chez qui une tuberculose est suspectée	Examen microscopique de frottis, mise en culture chez les personnes à frottis négatif	Test Xpert MTB/RIF comme test de 1 ^{er} intention	10 ans et 20 ans	Oui	L'utilisation du test Xpert MTB/RIF comme test de 1 ^{er} intention est d'un rapport coût-efficacité favorable
Vassall et al 2011	Analyse coût-efficacité de l'utilisation du test Xpert MTB/RIF	Afrique du Sud, Inde et Ouganda	Personnes chez qui une tuberculose est suspectée	Personnes à frottis négatif avec deux frottis négatifs plus un diagnostic clinique positif et/ou radio pulm et DST basé sur la mise en culture en cas de retraitement	(1) test Xpert MTB/RIF en plus de l'examen microscopique de frottis ;	Lifetime	No	L'utilisation du test Xpert MTB/RIF comme test de 1 ^{er} intention est d'un rapport coût-efficacité favorable
Winetsky et al 2012	Analyse coût-efficacité de l'utilisation du test Xpert MTB/RIF	Prisons en ex-Union soviétique	Personnes chez qui une tuberculose est suspectée (prisonniers dans un contexte de forte charge de tuberculose MR)	Dépistage des symptômes, présentation spontanée, dépistage de masse par microradiographie	Test Xpert MTB/RIF comme test de 1 ^{er} intention	10 ans	Oui	L'utilisation du test Xpert MTB/RIF comme test de 1 ^{er} intention est d'un rapport coût-efficacité favorable
Meyer-Rath et al 2012	Coût de l'extension de l'utilisation du test Xpert MTB/RIF au niveau national	Afrique du Sud	Toutes les personnes chez qui une tuberculose est suspectée	Examen microscopique de frottis, radio pulm chez les personnes à frottis négatif, mise en culture	Test Xpert MTB/RIF comme test de 1 ^{er} intention	Délai pour obtenir un diagnostic (durée du chemin à suivre pour obtenir le diagnostic)	Non	L'extension de l'utilisation du test Xpert MTB/RIF ajoute 35 % au budget en 2011 (293 millions de US\$ contre 218 millions de US\$) ; cette extension s'accompagne d'une augmentation importante du nombre de cas de tuberculose et de tuberculose MR diagnostiqués ainsi que du nombre de patients qui commencent le traitement
Meyer-Rath et al 2011 (note d'orientation)	Coût de l'extension de l'utilisation du test Xpert MTB/RIF au niveau national	Afrique du Sud	Toutes les personnes chez qui une tuberculose est suspectée	Examen microscopique de frottis, radio pulm chez les personnes à frottis négatif, mise en culture	Test Xpert MTB/RIF comme test de 1 ^{er} intention	Délai pour obtenir un diagnostic (durée du chemin à suivre pour obtenir le diagnostic)	Non	Pour une extension rapide, le budget supplémentaire nécessaire est d'environ 34 à 79 millions de US\$

Pantoja et al 2012	Analyse coût-efficacité de l'utilisation du test Xpert MTB/RIF pour des populations cibles	Analyse mondiale et pour 36 pays à charge de tuberculose importante et à charge de tuberculose MR importante	Toutes les personnes chez qui une tuberculose est suspectée, personnes infectées par le VIH chez qui une tuberculose est suspectée, personnes chez qui une tuberculose MR est suspectée	Examen microscopique de frottis, radio pulm chez les personnes à frottis négatif, mise en culture, DST	Test Xpert MTB/RIF comme test de 1 ^{re} intention pour chaque population cible	1 an	Non	L'utilisation du test Xpert MTB/RIF pour le diagnostic de la tuberculose et de la tuberculose MR chez les personnes infectées par le VIH coûte moins cher que les moyens de diagnostic classiques. L'utilisation du test Xpert MTB/RIF pour toutes les personnes chez qui une tuberculose est suspectée coûte beaucoup plus cher mais est financièrement accessible dans les pays à revenu moyen
Schnippel et al 2012	Placement du test Xpert MTB/RIF : coût au niveau des laboratoires et coût au niveau des services de consultations	Afrique du Sud	Toutes les personnes chez qui une tuberculose est suspectée	Sans objet	Test Xpert MTB/RIF réalisé au niveau des laboratoires et au niveau des services de consultations	1 an	Non	Le placement du test Xpert MTB/RIF là où est donné le traitement (service de consultations) coûte 51 % de plus qu'un placement dans les laboratoires au niveau du sous-district (107 millions de US\$ contre 71 millions de US\$)
Schnippel et al 2013	Coût d'un deuxième test Xpert MTB/RIF chez les personnes pour qui le premier test Xpert MTB/RIF est négatif	Afrique du Sud	Personnes infectées par le VIH chez qui une tuberculose est suspectée	Mise en culture chez les personnes pour qui le test Xpert MTB/RIF est négatif	Deuxième test Xpert MTB/RIF chez les personnes pour qui le premier test Xpert MTB/RIF est négatif	Délai pour obtenir un diagnostic (durée du chemin à suivre pour obtenir le diagnostic)	Non	Le coût par patient atteint de tuberculose de proposer un deuxième test à ceux pour qui le premier test s'avère négatif est de 12 % inférieur au coût de proposer une alternative par mise en culture
Theron et al 2012	Exactitude et coûts des tests utilisés en combinaison avec le test Xpert MTB/RIF	Afrique du Sud	Toutes les personnes chez qui une tuberculose est suspectée	Examen microscopique de frottis, radio pulm, test de détection de l'interféron gamma (tests de complément)	Test Xpert MTB/RIF combiné à des tests de complément	Non disponible	Non	Parmi les différentes stratégies, l'utilisation du test Xpert MTB/RIF chez les personnes pour qui l'examen de frottis s'avère négatif est celle qui a le coût le plus faible et la meilleure exactitude
Van Rie et al 2013	Coût, débit et temps de réalisation pour l'utilisation du test	Afrique du Sud	Personnes infectées par le VIH chez qui une tuberculose est suspectée	Mise en culture chez les personnes pour qui le test Xpert MTB/RIF est négatif	Deuxième test Xpert MTB/RIF chez les personnes pour qui le premier test Xpert MTB/RIF est négatif	Délai pour obtenir un diagnostic (durée du chemin à suivre pour obtenir le diagnostic)	Non	Le coût par patient atteint de tuberculose de proposer un deuxième test à ceux pour qui le premier test s'avère négatif est de 12 % inférieur au coût de proposer une alternative par mise en culture

TAR = traitement antirétroviral ; tuberculose MR = tuberculose multirésistante ; radio pulm = radiographie pulmonaire ; DST = tests de sensibilité aux médicaments (en anglais *drug susceptibility testing*)

Source : Organisation Mondiale de la Santé. Technique automatisée d'amplification de l'acide nucléique en temps réel pour la détection rapide et simultanée de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine : Utilisation du test Xpert MTB/RIF pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et de la tuberculose extrapulmonaire chez l'adulte et l'enfant. Mise à jour de la politique WHO/ HTM/TB. 2013.16 ISBN : 978 92 4 250633 4.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport 2014 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde : Résumé d'orientation. OMS. 2014.
2. Organisation Mondiale de la Santé. Tuberculose aide-mémoire. OMS. Octobre 2015; 104.
3. Dombret M-C. Tuberculose pulmonaire de l'adulte. EMC Elsevier SAS, Paris. Traité de Médecine Akos, 2004; 6-0740, 7 p.
4. El Kamel A, Joobeur S, Skhiri N, Cheikh MhamedS, Mribah H, Rouatbi N. Lutte contre la tuberculose. Copyright Elsevier Masson SAS. 2014. PMID: 24878188 [PubMed - répertorié pour MEDLINE].
5. Van Vooren JP, Fares A. Diagnostic et traitement de la tuberculose. Manuel pratique : recommandation destinées au corps medical. FARES. Septembre 2010 Bruxelles, Belgique ISBN : 978-9-081620-50-5.
6. Organisation Mondiale de la Santé. Technique automatisée d'amplification de l'acide nucléique en temps réel pour la détection rapide et simultanée de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine : Utilisation du test Xpert MTB/RIF pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et de la tuberculose extrapulmonaire chez l'adulte et l'enfant. Mise à jour de la politique WHO/HTM/TB. 2013.16 ISBN : 978 92 4 250633 4.
7. Wilson D, Mbhele L, Badri M, MorroniC, Nachega J,Chaisson RE et al. Evaluation of the World Health Organization algorithm for the diagnosis of HIV-associated sputum smear-negative tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2011; 15(7): 919–24.

8. Florence D. Apport de la technique PCR GeneXpert® dans le diagnostic et le traitement de la tuberculose. 13ème journée nationale d'infectiologie du mercredi 2012. Tours et le Géricco.
9. Philippe F. Tuberculose et autres infections mycobactériennes. *Rev Prat Med générale* 2011; 25; 859.
10. World Health Organization 2014. Xpert MTB/RIF implementation manual. Technical and operational 'how-to': practical considerations. WHO/HTM/TB. 2014.1 ISBN: 978 92 4 15067.
11. Affolabi D, Akpona R, Odoun M, Alidjinou K, Wachinou P, Anagonou S. Tuberculose pulmonaire à frottis négatif et culture positive chez les patients atteints de toux chronique à Cotonou, Bénin. Programme National Contre la Tuberculose, Cotonou, Bénin ; Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires. *Paris Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 ; 15 : 67–70.
12. Yakhelef N, Audibert M, Varaine F, Chakaya J, Sitienei J, Huerga H, et al. L'introduction de la culture rapide dans l'algorithme de diagnostic de la tuberculose à frottis négatif est-elle rentable? Centre d'Etudes et de Recherches sur le Développement International, 10 rue Nadaud, Clermont-Ferrand 63000, France *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 ; 18(5) : 541–6.
13. Walusimbi S, Bwanga F, De Costa A, Haile M, Joloba M, Hoffner S. La méta-analyse pour comparer la précision des GeneXpert, MODS et l'algorithme OMS 2007 pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire à frottis négatif. *BMC Infectious Diseases.* 2013; 13 (1): 507. [PubMed].
14. Van Rie A, Page-Shipp L, Hanrahan CF, Schnippel K, Dansey H, Bassett J, et al. Point-of-care Xpert® MTB/RIF for smear-negative tuberculosis suspects at a primary care clinic in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17(3): 368–72. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.12.0392>.

15. Organisation Mondiale de la Santé. Mise en oeuvre rapide du test diagnostique Xpert MTB/RIF: guide technique et opérationnel: considérations pratiques WHO/HTM/TB. 2011.2.
16. Boulahbal F, Chaulet P. La tuberculose en Afrique : Epidémiologie et mesure de lutte. *Med Trop.* 2004; 64; 3 : 224-8.
17. Ministère de la santé publique. Direction de lutte contre la tuberculose. Plan stratégique national de lutte contre la tuberculose à Madagascar 2015-2019. MSANP; Mai 2015.
18. World Health Organization. Global tuberculosis control, a short update to the 2009 report. Geneva: WHO. 2009.
19. Truffot-Pernot C, Virzis N. Les tests bactériologiques de la tuberculose maladie : standard et perspectives. *Rev Mal Resp.*2011; 28(8):1034-1047. PubMed | Google Scholar.
20. Rakotoson JL, Rajoarifetra J, Raherimandimby H, Raharimbohitra L, Raholiarisoa L, Zafimahita A, et al. Issues du traitement de la tuberculose dans le service de Pneumo-phtisiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Fianarantsoa, Madagascar. *Rev Med Mada.* 2013 ; 3(1): 230-4.
21. Ministère de la santé publique. Programme national tuberculose. Manuel du programme national tuberculose à Madagascar. 5ème édition. MSANP. 10 octobre 2012
22. Kase AF. Etude de la tuberculose au Mali de 1982 à 2003 [Thèse]. *Medecine Humaine* : Bamako; 2004 ; 307 : 30-9.
23. Comité international des pharmaciens sans frontières. Note de synthèse : tuberculose et antituberculeux. Comité international des pharmaciens sans frontières. 2008.

24. Huchon G. Tuberculoses et mycobactérioses non tuberculeuses. EMC Pneumologie Elsevier, Paris; 1997; 6-019-A-33; 20 p.
25. Collège des universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT). Tuberculose. CMIT. 2008; Module 7; Item 106: 7.
26. Guillet-Carubaa C, Martinez V, Doucet-Populairea F. Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie. Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Elsevier Masson SAS; 8 août 2014.
27. Steingart KR, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet. Infect Dis.* 2006; 6:664–74.
28. Horne DJ, Royce SE, Gooze L, Narita M, Hopewell PC, Nahid P, et al. Sputum monitoring during tuberculosis treatment for predicting outcome: systematic review and meta-analysis. *Lancet. Infect Dis.* 2010;10:387–94.
29. World Health Organization. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. WHO/HTM/TB/2007.379. WHO /HIV/2007.01. Geneva; Switzerland: WHO, 2007.
30. Bonnet M. New diagnostic tests for tuberculosis in southern countries: from theory to practice in Southern Countries. *Rev Mal Respir.* 2011; 28: 1310-21.
31. Small P M, Pai M. Tuberculosis diagnosis-time for a game change. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1070–1.
32. World Health Organization. Policy statement: automated real time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance Xpert MTB/RIF system. Geneva, Switzerland: WHO. 2011.

33. World Health Organization. Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test. Technical and operational 'How-to'. Practical considerations. Geneva, Switzerland: WHO. 2011.
34. Delphine S, MD, MPH. Xpert MTB/RIF pour le diagnostic rapide de la TB sensible et multi-résistante et la TB associée au VIH. Stop TB Department, OMS Genève. Atelier Régional Afrique Francophone Lomé, Togo. janvier 2012.
35. Bonnet M. Les nouveaux tests diagnostiques de la tuberculose maladie : de la théorie à la pratique dans les pays du Sud. Séries Tuberculose et Mycobactérioses. Décembre 2010.
36. Vassall A, van Kampen S, Sohn H, et al. Rapid diagnosis of tuberculosis with the Xpert MTB/RIF assay in high-burden countries: a cost-effectiveness analysis. PLoS Med. 2011; 8: e1001120
37. Mandrosovololona V. Dépistage de la tuberculose à Antananarivo Avaradrano: lié aux maladies ou au système de santé? [Thèse]. Médecine: Antananarivo; 2011; 47p.
38. Deutsche Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit. Qu'est-ce qu'une approche axée sur le genre ? L'Initiative allemande BACKUP; Septembre 2013.
39. Tweya H, Feldacker C, Phiri S, Ben-Smith A, Fenner L, Jahn A et al. Comparison of treatment outcomes of new smear-positive pulmonary tuberculosis patients by HIV and antiretroviral status in a TB/HIV Clinic, Malawi. Pub Libr O Sci. 2013 ; 8 : 1-6.
40. INSTAT. Enquête Nationale sur le suivi des OMD de Madagascar. INSTAT 2012.
41. Ikrame M. La tuberculose paucibacillaire, où en sommes-nous? Etude retrospective sur 6 ans dans la région de Khenifra royaume du Maroc [Thèse]. Médecine : Sidi Mohammed Ben Abdellah; 2016. 210p.

42. Organisation Mondiale de la Santé. Tuberculose Aide-mémoire. OMS. Mars 2013; 104.
43. Lecomte A. Conditions de vie carcérale et détresse psychologique des personnes détenues. Direction Action Développement Programme Madagascar Direction des Ressources Techniques Domaine Prévention et Santé Handicap International - Programme Madagascar. Handicap International-Programme Madagascar; Novembre 2010.
44. Randriamialy VC. Révision de la définition clinique d'un cas suspect de tuberculose pulmonaire à Madagascar [Thèse]. Médecine Humaine: Antananarivo; 2014 ; 47p.
45. Ramsay A, Bonnet M, Gagnidze L, Githui W, Varaine F, Guérin PJ Sputum, sex and scanty smears: new case definition may reduces exdisparities in smear-positive tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13: 613–9.
46. Sumona D, Lena S, Robert H G, Carlton A E. Comparison of sputum collection methods for tuberculosis diagnosis: a systematic review and pairwise and network meta-analysis. *Lancet*; 2017.www.thelancet.com/lancetgh Published online June 15, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30201-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30201-2).
47. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2014: CD009593.
48. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med.* 2010 ; 363 :1005-15.
49. Van Zyl-Smit RN, Binder A, Meldau R, Mishra H, Semple PL, Theron G, et al. Comparison of quantitative techniques including Xpert MTB/RIF to evaluate mycobacterial burden. *PloS One.* 2011; 6:e28815.

50. Theron G, Peter J, Meldau R, Khalfey H, Gina P, Matinyena B, et al. Accuracy and impact of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of smear-negative or sputum-scarce tuberculosis using bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax*. 2013.

VELIRANO

Eto anatrehan'Andriamanitra Andriananahary, eto anoloan'ireo mpampianatra ahy, sy ireo mpiara-nianatra tamiko eto amin'ity toeram-pianarana ity ary eto anoloan'ny sarin'i HIPPOCRATE.

Dia manome toky sy mianiana aho fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandrovana ny voninahitra sy ny fahamarinana eo am-panatontosana ny raharaham-pitsaboana.

Hotsaboiko maimaimpoana ireo ory ary tsy hitaky saran'asa mihoatra noho ny rariny aho, tsy hiray tetika maizina na oviana na oviana ary na amin'iza na amin'iza aho mba tsy hahazoana mizara aminy ny karama mety ho azo.

Raha tafiditra an-tranon'olona aho dia tsy hahita izay zava-miseho ao ny masoko, ka tanako ho ahy samirery ireo tsiambaratelo aboraka amiko ary ny asako tsy avelako hatao fitaovana hanatontosana zavatra mamofady na hanamoràna famitàn-keloka.

Tsy ekeko ho efitra hanelanelana ny adidiko amin'ny olona tsaboiko ny anton-javatra ara-pinoana, ara-pirenena, ara-pirazanana, ara-pirehana ary ara-tsaranga.

Hajaiko tanteraka ny ain'olombelona na dia vao notorontoronina aza, ary tsy hahazo mampiasa ny fahalalako ho enti-manohitra ny lalàn'ny maha-olona aho na dia vozonana aza.

Manaja sy mankasitraka ireo mpampianatra ahy aho ka hampita amin'ny taranany ny fahaizana noraisiko tamin'izy ireo.

Ho toavin'ny mpiara-belona amiko anie aho raha mahatanteraka ny velirano nataoko.

Ho rakotry ny henatra sy horabirabin'ireo mpitsabo namako kosa raha mivadika amin'izany.

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE

Le Directeur de Thèse

Signé : Professeur **RAKOTOMANGA Jean de Dieu Marie**

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé: Professeur **SAMISON Luc Hervé**

Names and first name: HANTANDRASANA LALAO Christina

Title of thesis: GENEXPERT VERSUS CULTURE IN DIAGNOSIS OF
PULMONARY TUBERCULOSIS A NEGATIVE MICROSCOPY IN
ANTANANARIVO

Heading: PUBLIC HEALTH

Number of pages: 59

Number of tables : 23

Number of Bibliographies references: 50

Number of figures : 11

SUMMARY

Introduction: Tuberculosis one of the major public health problems in Madagascar. The objective of our study is to determine the performance of GeneXpert in relation to culture in the diagnosis of TPM-.

Methods: This descriptive and retrospective cross-sectional study was carried out within the framework of the PNLT "TB Reach" project and was implemented to the level of the 20 centers of diagnosis and treatment of the tuberculosis to Antananarivo and his/her/its vicinity whose withdrawals have been routed toward the two national reference laboratories (IPM, CDT of the CHUSSPA) for the diagnosis of the tuberculosis.

Results: The variables in the study were dominated by the new case. As a result, the GeneXpert test was less effective in the culture, with a sensitivity of 75%, a specificity of 90%, a negative predictive value of 98%, a positive predictive value of 35%. But it has made it possible to optimize the management of TB disease. It has made it possible to shorten the time required to treat tuberculosis and limit the spread of tuberculosis.

Conclusion : The suggestions mainly concern the use of the GeneXpert test as the WHO algorithm for the positive diagnosis of TPM- in a low-income and endemic country of tuberculosis like Madagascar and that culture is still the gold standard of diagnosis of certainty of the TPM-.

Keywords : culture, GeneXpert, gastric tubing, *Mycobacterium Tuberculosis*, sputum, TPM-.

Director of the Thesis : Professor RAKOTOMANGA Jean de Dieu Marie

Reporter of thesis : Doctor MANDROSOVOLOLONA Vatsiharizandry

Address of the author : Building CSS Tsaralalàna 2nd floor kicks Léon REALLON

Noms et prénom : HANTANDRASANA LALAO Christina

Titre de la thèse : GENEXPERT VERSUS CULTURE DANS LE DIAGNOSTIC
DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE A MICROSCOPIE
NEGATIVE A ANTANANARIVO

Rubrique : SANTE PUBLIQUE

Nombre de pages: 59

Nombre de tableaux : 23

Nombre de références bibliographiques : 50

Nombre de figures : 11

RESUME

Introduction : La tuberculose constitue un des problèmes majeurs de santé publique à Madagascar. L'objectif de notre étude vise à déterminer la performance du GeneXpert face à la culture dans le diagnostic de la TPM-.

Méthodes : La présente étude transversale descriptive et rétrospective a été menée, dans le cadre du projet "TB Reach" du PNLT et a été mis en œuvre au niveau des 20 centres de diagnostic et de traitement de la tuberculose à Antananarivo et ses environs dont les prélèvements ont été acheminés vers les deux laboratoires nationaux de référence (IPM, CDT du CHUSSPA) pour le diagnostic de la tuberculose.

Résultats : Les variables de l'étude ont été dominées par le nouveau-cas. Il en résulte que le test GeneXpert a été moins performant face à la culture, avec une sensibilité de 75%, une spécificité de 90%, une valeur prédictive négative de 98%, une valeur prédictive positive de 35%. Mais il a permis d'optimiser la prise en charge de la tuberculose maladie. Il a permis de raccourcir les délais de prise en charge des tuberculoses, de limiter la dissémination de la tuberculose.

Conclusion : Les suggestions portent essentiellement sur l'utilisation du test au GeneXpert que l'algorithme de l'OMS pour le diagnostic positif de la TPM- dans un pays à faible revenu et endémique de tuberculose comme Madagascar et que la culture reste toujours le gold standard du diagnostic de certitude de la TPM-.

Mots clés : crachat, culture, GeneXpert, *Mycobacterium Tuberculosis*, TPM-,
tubage gastrique.

Directeur de thèse : Professeur RAKOTOMANGA Jean de Dieu Marie

Rapporteur de thèse : Docteur MANDROSOVOLOLONA Vatsiharizandry

Adresse de l'auteur : Immeuble CSS Tsaralalàna 2^{me} étage rue Léon REALLON