



U.S.T.T-B



Ministère de l'Enseignement Supérieur
MALI
Et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU

Un Peuple – Un But – Une Foi

Université des Sciences, des Techniques
et des Technologies de Bamako

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

DER de Santé Publique et Spécialités

N° DERSP/FMOS/USTTB

Mémoire

Master en Santé Publique

Option Epidémiologie

Année Universitaire 2018 - 2019

**Performance du test Xpert MTB/RIF dans le
diagnostic de la tuberculose à Bamako, Mali
(2017-2019)**

Mémoire présenté et soutenu le

Par :

Dr ISSABRE Aissata Cheick Oumar TRAORE

Président :
Membre :
Directeur : Professeur Seydou DOUMBIA
Co-directeurs : Docteur Bassirou Diarra
Docteur Yeya dit Sadio SARRO

REMERCIEMENTS

- Je rends grâce à **Allah Azzawajal**, le Tout Puissant, le Très-Haut, le Miséricordieux, pour m'avoir donné la vie, la force et les moyens nécessaires à la réalisation de ce master en santé publique.
 - **J'adresse mes sincères remerciements :**
 - **À mes parents Mme Madina Bah et Feu Cheick Oumar Traoré**
 - **À mon mari, Dr Ali ISSABRE et famille :** La spontanéité avec laquelle vous avez accepté cette formation témoigne de toute votre patience. Recevez ce travail comme un gage de mon affection indéfectible.
 - **À mon Directeur de mémoire Professeur Seydou DOUMBIA, Doyen de la faculté de médecine et d'odontostomatologie, responsable de l'option épidémiologie du master de santé publique :** Pour la qualité de l'enseignement reçu. Vos qualités d'homme scientifique nous ont beaucoup attiré.
 - **À Mes encadreurs Dr Bassirou Diarra responsable du laboratoire de niveau de sécurité-3 (BSL-3) de tuberculose et Dr Yeya dit Sadio SARRO chef d'Unité de laboratoire clinique d'UCRC :** Durant notre séjour dans le service, vous n'avez ménagé aucun effort pour nous former à l'art médical. A travers ce travail, je vous témoigne toute ma gratitude.
 - **Aux Docteurs Moumine SANOGO, Antiémé Combo Georges Togo, Drissa GOITA, Monsieur Bourahima KONE et toute l'équipe SEREFO/UCRC :** Votre soutien sans limite a été pour moi d'un grand apport. Ce travail est le fruit de votre entière collaboration. C'est le lieu de vous dire grand merci du fond du cœur et vous souhaiter bonne chance dans la vie.
 - **Aux partenaires américains :** Pour vos appuis financiers et matériels indispensables au fonctionnement du laboratoire.
 - **À mes camarades de la septième promotion de master en santé publique :** C'est l'occasion pour moi de vous réaffirmer toute mon affection fraternelle et mon fidèle attachement. Restons unis pour affronter les dures réalités de la vie.
- **Au personnel du DERSP et particulièrement les enseignants:**
Pour la qualité de l'enseignement reçu.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	i
<i>Liste des tableaux</i>	iii
LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS	v
Résumé	vi
1. Introduction-Enoncé du problème	1
2. Objectifs	3
2.1. Objectif général	3
2.2. Objectifs spécifiques	3
3. Question de Recherche	3
4. Revue de la littérature	Error! Bookmark not defined.
4.1. Epidémiologie de la tuberculose	4
4.2. Impact de l'épidémie VIH et de la TB latente	4
4.3. L'organisation de la lutte contre la tuberculose au Mali	4
4.4. LES FACTEURS DE RISQUE	7
4.6. Caractéristiques des Mycobactéries	8
4.7. Diagnostic	8
4.8. La stratégie thérapeutique	14
4.9. La prévention	15
5. METHODOLOGIE	16
5.1. Cadre de l'étude	16
5.2. Type de l'étude	16
5.3. Période de l'étude	16
5.4. La population de l'étude	17
• Critères de non inclusion	17
• Echantillonnage	17
• Calcul de la taille d'échantillon	17
• Choix des variables	18
5.5. Plan de collecte des données	18
5.6. Plan d'analyse des données	20
5.7. Considérations éthiques	21
6. Résultats	22
7. Commentaires et discussions	38
8. Conclusion-Recommandations	41
Références	42
ANNEXES :	44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques des patients inclus	22
Tableau II : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge et du statut VIH	23
Tableau III : Distribution des résultats globaux du test Xpert MTB/RIF en fonction de la provenance des échantillons	Error! Bookmark not defined.
Tableau IV : Répartition des patients testés par Xpert MTB/RIF en fonction du statut VIH..	23
Tableau V : Performance du test Xpert MTB/RIF dans le diagnostic de la TB comparée à la microscopie.	23
Tableau VI : Indicateurs de la performance du test Xpert MTB/RIF comparés à la microscopie.	24
Tableau VII : Performance du test Xpert MTB/RIF dans le diagnostic de la TB comparée à la culture	24
Tableau VIII : Indicateurs de la performance du test Xpert MTB/RIF comparés à la culture	25
Tableau IX : Performance de la microscopie par rapport à la culture.	25
Tableau X : Indicateurs de la performance de la microscopie comparés à la culture.....	26
Tableau XI : Performance du test Xpert MTB/RIF chez les patients infectés par le.....	26
Tableau XII : Indicateurs de la performance du test Xpert MTB/RIF chez les patients infectés par le VIH en fonction de la culture	27
Tableau XIII : Performance de la microscopie chez les patients infectés par le VIH en fonction de la culture	27
Tableau XIV : Indicateurs de la performance de la microscopie chez les patients infectés par le VIH en fonction de la culture.	28
Tableau XV : Performance du test Xpert MTB/RIF chez les patients infectés par le VIH en fonction de la microscopie	28
Tableau XVI : Indicateurs de la performance du test Xpert MTB/RIF chez les patients infectés par le VIH en fonction de la microscopie.	29
Tableau XVII : Performance du test Xpert MTB/RIF chez les patients non infectés par le VIH en fonction de la culture.....	29
Tableau XVIII : Indicateurs de la performance du test Xpert MTB/RIF chez les patients non infectés par le VIH en fonction de la culture.....	30
Tableau XIX : Performance de la microscopie chez les patients non infectés par le VIH en fonction de la culture	30
Tableau XX :Indicateurs de la performance de la microscopie chez les patients non infectés par le VIH en fonction de la microscopie.	31
Tableau XXI :Performance du test Xpert MTB/RIF chez les patients non infectés par le VIH en fonction de la microscopie	31
Tableau XXII :Indicateurs de la performance du test Xpert MTB/RIF chez les patients non infectés par le VIH en fonction de la microscopie.	32
Tableau XXIII :Performance du test Xpert MTB/RIF chez les enfants en fonction de la culture.	32
Tableau XXIV :Indicateurs de la performance du test Xpert MTB/RIF chez les enfants en fonction de la culture	33
Tableau XXV :Performance de la microscopie chez les enfants en fonction de la culture	33
Tableau XXVI : Indicateurs de la performance de la microscopie chez les enfants en de la culture	34
Tableau XXVII : Performance du test Xpert MTB/RIF chez les enfants en fonction de la microscopie	34
Tableau XXVIII Indicateurs de la performance du test Xpert MTB/RIF chez les enfants en fonction de la microscopie.	35
Tableau XXIX : Comparaison des performances du test Xpert MTB/RIF et la microscopie en fonction de la culture de tous les échantillons et des deux sous-groupes (PV/VIH, enfants).....	36

Tableau XXX : Analyse des forces et faiblesses du test Xpert MTB/RIF par rapport à la microscopie 37

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

BAAR :	Bacille Acido-Alcool Résistant
BCG :	Bacille de Calmette Guérin
BK :	Bacille de Koch
CDT :	Centre de Diagnostic et de traitement
CSCom :	Centre de Santé Communautaire
CsRéf :	Centre de Santé de Référence
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
DOTS :	Directly observed treatment short-course
DERSP :	Département d'Enseignement et de Recherche en Santé Publique
DRS :	Direction régionale de la santé
DTC :	Directeur Technique de Centre
ITL :	Infection tuberculeuse latente
INH :	Isoniazide
INH-RMP:	Isoniazide-Rifampicine
LJ :	Löwenstein-Jensen
MNT :	Mycobactéries Non Tuberculeuses
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PNLT:	Programme National de Lutte contre la Tuberculose
PV-VIH :	Personnes Vivant avec le VIH
PCR :	Polymerase Chain Reaction
RIF :	Rifampicine
Se :	Sensibilité
Sp :	Spécificité
TB :	Tuberculose
TB-MR :	Tuberculose multi-résistante
TBP:	Tuberculose pulmonaire
TEP:	Tuberculose extra-pulmonaire
VIH :	Virus de l'Immunodépression Humaine
VPN :	Valeur Prédictive Négative
VPP :	Valeur Prédictive Positive
UCRC :	University Clinical Research Center (Centre Universitaire de Recherche Clinique)
USTTB:	Université des Sciences Techniques et des Technologiques de Bamako

RESUME

Introduction

La microscopie par la mise en évidence des Bacilles Acido-Alcool-Résistants (BAAR) reste le moyen de diagnostic de la tuberculose le plus utilisé dans les pays à ressources limitées. La principale difficulté de cette technique est sa faible sensibilité et spécificité. Nous avons évalué la performance du test Xpert MTB/RIF dans le diagnostic de la tuberculose au laboratoire P3 de l'UCRC.

Méthode

Les patients suspects de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire ont été inclus dans notre étude entre février 2017 et juin 2019. Les protocoles avaient été approuvés par le comité d'éthique de la FMOS/FAPH. Les échantillons ont été testés avec le test Xpert MTB/RIF, la microscopie par la coloration auramine après centrifugation et la culture des mycobactéries (test de référence).

Résultats

Sur les 388 échantillons testés, 260 (67 %) étaient positifs avec Xpert MTB/RIF, 246 (63,4 %) avec la microscopie et 198 (51 %) avec la culture. En comparaison à la culture, les performances du test Xpert MTB/RIF ont été de 85,9 %, 52,6 %, 65,4 % et 78,1 % respectivement pour la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative. La performance de la microscopie par rapport à la culture a été respectivement de 81,3 %, 55,3 %, 65,5 % et 73,9 %.

Conclusion

Le test Xpert MTB/RIF est un peu plus sensible mais moins spécifique que la microscopie. La culture reste le gold standard, mais l'utilisation systématique du test Xpert MTB/RIF ou la microscopie sur culot concentré pourrait guider les décisions thérapeutiques.

Mots clés: Xpert MTB/RIF, performance, diagnostic, tuberculose, Bamako.

ABSTRACT

Introduction

The most widely used means in diagnosing tuberculosis in resource limited settings is conventional microscopy. The main issue of this technique is its low sensitivity and specificity. We evaluated the performance of Xpert MTB/RIF in diagnosing tuberculosis in the UCRC BSL-3 laboratory.

Method

Presumptive pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis patients were enrolled in our study between February 2017, and June 2019. All samples were tested with Xpert MTB/RIF, Auramine staining microscopy of the pellet after centrifugation, and culture of mycobacteria (gold standard).

Results

Of the 388 samples tested, 260 (67 %) were positive with Xpert MTB/RIF, 246 (63.4 %) with microscopy, and 198 (51 %) with culture. In comparison to culture, the diagnostic characteristics of Xpert MTB/RIF were 85.9 %, 52.6 %, 65.4 %, and 78.1 % for sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value respectively. On the other hand, the characteristics of microscopy were 81.3 %, 55.3 %, 65.5 %, and 73.9 % respectively.

Conclusion

Xpert MTB/RIF is more sensitive, but less specific than microscopy of the pellet, but has a fairly good negative predictive value. Culture remains the gold standard, but systematic use of Xpert MTB/RIF, or microscopy of the pellet after centrifugation could guide therapeutic decisions.

Key words: Xpert MTB/RIF, performance, diagnosis, tuberculosis, Bamako.

1. Introduction-Enoncé du problème

La tuberculose (TB) est une maladie contagieuse, endémo-épidémique, à transmission essentiellement interhumaine due au complexe *Mycobacterium tuberculosis* (CMT) incluant principalement *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, et *Mycobacterium bovis* (1).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2017, la TB constituait toujours un fléau mondial avec 10 millions de nouveaux cas dont 1,6 million de décès. Plus de 95 % des décès dus à la TB se produisent dans les pays à revenu faible et intermédiaire (2, 3).

En Afrique, l'incidence de la TB a été de 2480/100 000 habitants en 2017 (4). En plus, près de 490 000 personnes ont développé une tuberculose multi-résistante (TB-MR) dont la prise en charge est un véritable défi pour les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (2, 3). La TB-MR est une forme de tuberculose résistante au moins à l'isoniazide et à la rifampicine, les deux médicaments les plus importants dans le traitement de la TB pharmacosensible.

La détection précoce des cas de TB, y compris les patients à bacilloscopie négative ou co-infectés par le VIH, ainsi que l'amélioration des capacités de diagnostic pour la TB-MR sont des priorités mondiales de la lutte antituberculeuse en vue de couper la chaîne de transmission de la maladie. L'importance du diagnostic précoce est de limiter la propagation de la maladie et aussi il garantit très souvent le succès du traitement (5).

Malgré les progrès réalisés ces dernières années, le diagnostic reste un défi majeur dans les pays à ressources limitées, notamment le Mali (avec une incidence de 55/100 000 habitants en 2017) (6). Le moyen de diagnostic de la TB le plus utilisé dans nos pays est l'examen de frottis d'expectorations après la coloration par la méthode de Ziehl-Neelsen (ZN) ou la coloration à l'auramine (AR). La principale difficulté de ces techniques conventionnelles de microscopie est leur faible sensibilité, spécificité et la dépendance à l'expérience du lecteur (1). Pour pallier à cette faible sensibilité/spécificité, la culture doit être réalisée pour confirmer le diagnostic de la TB. Malheureusement seuls les laboratoires ayant un niveau minimum de biosécurité 2 (P2) peuvent la réaliser (7). En plus elle prend du temps (jusqu'à 6 semaines souvent) puisque les mycobactéries poussent lentement et aussi les résultats peuvent être contaminés.

La TB est de nos jours parmi les 10 maladies infectieuses qui engendrent le plus de décès dans le monde devant le VIH (8). C'est pour cette raison que la recherche d'un moyen de diagnostic rapide et efficace est une urgence en vue de couper la chaîne de transmission et diminuer le nombre de décès due à la TB.

Ces dernières années l'utilisation de la biologie moléculaire a fait son apparition. C'est pourquoi le test Xpert MTB/RIF (développé par Cepheid, Californie, USA) a été recommandé par l'OMS en 2010 dans le diagnostic de la tuberculose et la détection de la résistance à la rifampicine (5). Ainsi en fin 2017, le test Xpert MTB/RIF était utilisé dans plus d'une centaine de pays (1).

L'avantage du test Xpert MTB/RIF est qu'il ne nécessite pas de compétences particulières pour le manipulateur ni d'infrastructures sophistiquées pour le réaliser en dehors de son prix d'achat et les frais de réactifs. La simplicité d'utilisation du test et ses bonnes performances, constituent des atouts importants (9).

Ainsi notre étude s'est proposé d'étudier la performance du test Xpert MTB/RIF et la microscopie dans le diagnostic de la TB au laboratoire de niveau de sécurité 3 (P3) de tuberculose et des fièvres hémorragiques du Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC), Bamako.

2. Objectifs

2.1. Objectif général

Evaluer la performance du test Xpert MTB/RIF dans le diagnostic de la tuberculose au laboratoire P3 de l'UCRC à Bamako, Mali.

2.2. Objectifs spécifiques

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients atteints de tuberculose,
- Déterminer la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives du test Xpert MTB/RIF et la microscopie par rapport à la culture,
- Déterminer la concordance du test Xpert MTB/RIF et la microscopie par rapport à la culture,
- Déterminer la performance du test Xpert MTB/RIF, de la microscopie des sous-groupes de patients VIH positif et des enfants par rapport à la culture.

3. Question de Recherche

Le test Xpert MTB/RIF a une plus grande performance que la microscopie après centrifugation dans le diagnostic de la tuberculose ?

4. Revue de la littérature

4.1. Epidémiologie de la tuberculose

La tuberculose (TB) est la cinquième cause de décès dans le monde due aux maladies contagieuses et la première cause de décès due à un seul agent infectieux (1). On estime ainsi que la TB est la cause de 2,8 % des décès, tous âges confondus, survenant dans le monde et 26 % des décès évitables survenant dans les pays à ressources limitées (8).

Dans ces pays vivent 95 % des tuberculeux (8). En raison de la couverture sanitaire insuffisante de la population, une partie de ces malades seulement est détectée et traitée.

La recrudescence récente de la tuberculose dans les pays à revenu élevé est liée à la marginalisation sociale des groupes défavorisés, à la survenue de l'épidémie VIH et au démantèlement des structures de lutte antituberculeuse et à la migration provenant des pays avec une proportion élevée des sujets infectés par la TB (8).

4.2. Impact de l'épidémie VIH et de la TB latente

Tous les paramètres de la TB ont été modifiés par l'épidémie VIH. Le risque de développer une TB est 10 fois plus élevé chez un sujet séropositif au VIH que chez un sujet séronégatif vivant dans les mêmes conditions (8). Le taux de létalité est plus élevé pour les tuberculeux séropositifs au VIH que pour les sujets séronégatifs (8).

Pour atteindre les **objectifs** de l'OMS qui sont de **réduire** le nombre de **décès** de **95 %** et le nombre de **nouveaux cas** de **90 % d'ici 2035**, il faudrait disposer de nouveaux tests diagnostiques plus performants pour prévenir la transmission du bacille de Koch (BK) et un bon suivi des tuberculeux latents pour éviter qu'ils développent une TB active. En effet, on considère qu'un tiers de la population mondiale (soit plus de 2 milliards d'individus) est infecté par le BK, dont 10 % vont évoluer vers une TB maladie. Bien que des protocoles de prévention efficaces existent pour prévenir cette activation (monothérapie avec l'isoniazide (INH) pendant 6 mois ou l'association INH- rifampicine (RMP) pendant 3 mois), ils sont difficilement appliqués dans les pays endémiques pour diverses raisons, y compris le coût, ou encore la toxicité. L'identification de biomarqueurs ciblant le passage de l'infection latente à la TB maladie permettra de concentrer cette chimio-prophylaxie aux individus ayant un risque de passage à la TB active (3).

4.3. L'organisation de la lutte contre la tuberculose au Mali

4.3.1. Evènements majeurs en 2017

Au Mali, la TB qui demeure un problème majeur de santé publique, fait partie des maladies prioritaires à éliminer. C'est dans ce cadre que le Ministère de la Santé s'est doté d'un Plan Stratégique National (PSN) pour la période de 2015 à 2019 révisé et prolongé à 2020 pour revoir les objectifs et les orientations stratégiques du Programme National de Lutte contre la tuberculose (PNLT) afin de les aligner sur la nouvelle stratégie mondiale de l'OMS pour mettre fin à la TB.

L'année 2017 a été marquée par certains événements majeurs en matière de lutte contre la tuberculose au Mali.

Il s'agit entre autres de :

- la signature du protocole de financement avec le Fonds Mondial au mois de février 2017 pour la période de janvier 2018 à décembre 2020 dont Catholic Relief Services (CRS) Mali est le principal bénéficiaire avec le PNLT comme sous bénéficiaire ;
- la participation du Premier Ministre Malien à la rencontre internationale de plaidoyer pour la reconstitution du Fonds Mondial de lutte contre la Tuberculose, le VIH et le Paludisme au Canada ;
- la contractualisation de CRS avec les Directions Régionales de la Santé (DRS) de Sikasso, Ségou et Mopti dans le cadre de l'allègement des procédures de mobilisation des ressources financières dans le contexte de Zéro Cash Policy, en cours au Mali pour la mise en œuvre de la subvention TB du Fonds Mondial Tuberculose ;
- l'élaboration de la note conceptuelle soumise au Fonds mondial pour la demande de financement de la période de 2018 à 2020.

4.3.2. Principales activités réalisées :

4.3.2.1. Coordination

La coordination des actions de lutte contre la TB est assurée par la Direction Nationale de la Santé à travers le Programme National de Lutte Contre la Tuberculose (PNLT) qui a été créé en 1995 par la décision N°95-328/MSS.PA.SG. Le PNLT a pour mission de :

- libérer le Mali de la TB en l'éliminant comme problème de santé publique ;
- parvenir à l'accès universel à un diagnostic de haute qualité et à des traitements adaptés aux patients pour atteindre zéro mortalité liée à la tuberculose ;
- atténuer les souffrances de toutes sortes (économiques, physiques, morales sociales etc...) et le poids socio-économique engendrés par la tuberculose.

Le PNLT assure la coordination de tout le système de mise en œuvre et de suivi/évaluation des interventions du programme à travers des rencontres périodiques aux différents niveaux de la pyramide sanitaire (centrale, régionale et opérationnelle).

4.3.2.2. Formation :

- ✓ Participation au séminaire sur la cartographie des interventions, le système d'information géographique et les programmes de santé au CESAG à Dakar;
- ✓ Participation au séminaire de suivi/évaluation des programmes de santé du district au CESAG à Dakar;
- ✓ Participation à un atelier de formation sur la TB -MR au Cameroun;
- ✓ Formation du pharmacien régional responsable des activités de lutte contre la TB, d'un technicien par site GeneXpert® et de l'ingénieur biomédical de l'INRSP à la formation sur la technologie GeneXpert® ;
- ✓ Formation des professionnels de santé par l'ONG Santé Sud ;
- ✓ Formation des agents des unités de prise en charge de la TB-MR;

✓ Échanges avec les programmes partenaires de la sous-région pour la gestion concertée des stocks de médicaments (prêts/échanges de molécules de 2^{ème} ligne et d'Isoniazide);

4.3.2.3. Tuberculose multirésistante :

- ✓ appui alimentaire aux malades TB-MR hospitalisés au service de Pneumologie du CHU-Point G ;
- ✓ atelier de formation sur la prise en charge de la TB-MR des DRS de Kayes et Mopti et les points focaux des districts ;
- ✓ validation du protocole sur l'enquête nationale de résistance aux antituberculeux au Mali.

4.3.2.4. Tuberculose/VIH :

- validation du plan conjoint national des activités de collaboration TB/VIH;
- réunion annuelle de monitoring des activités de collaboration TB-VIH au niveau national;
- réunions périodiques des acteurs de la lutte contre la TB et le VIH/Sida en vue de la mise en place du Comité de Pilotage TB -VIH dont une liste a été élaborée pour la prise de la décision de création.

4.3.2.5. Partenariat :

Appui du CICM et UCRC au programme dans le cadre des activités de laboratoire par la contractualisation de la réalisation des examens biologiques d'inclusion des cas de TB-MR aux protocoles thérapeutiques en cours.

4.3.2.6. Couverture en CDT :

L'année 2017 a connu une amélioration du taux de couverture en Centre de Diagnostic et de traitement (CDT) avec un CDT pour 230 195 habitants contre un CDT pour 247 878 habitants en 2016.

Les normes de couverture en CDT selon l'OMS sont d'un CDT pour 200 000 habitants dans les zones de grandes agglomérations et un CDT pour 50 000 à 100 000 habitants en périphérie. Le Mali est largement en deçà de cette norme avec en moyenne un CDT pour 224 714 habitants.

Le taux de succès du traitement antituberculeux en 2017 était de 77 % pour l'ensemble du pays avec un taux de décès de 9 %. Pour la tuberculose multi-résistante, 34 patients ont été enregistrés dans le registre de traitement de l'unité de prise en charge de la TB-MR et ont tous bénéficiés du test Xpert MTB/RIF.

4.3.2.8. Promptitude et Complétude des rapports :

Globalement, le taux de complétude est de 95 % pour l'ensemble des CDT au Mali en 2017. Par rapport à la promptitude, le taux est de 89 % pour l'ensemble des CDT en 2017. Seuls les CDT des régions de Bamako, Ménaka et Mopti ont pu fournir tous les rapports dans le délai de 45 jours après la fin du trimestre concerné.

4.3.3 Données épidémiologiques :

4.3.3.1. Activités de notification et de dépistage :

En 2017, sur les 6 605 cas de tuberculose toutes formes confondues notifiés par les CDT, la répartition a été la suivante :

- 64 % de nouveaux cas de TB diagnostiqués étaient des formes pulmonaires avec confirmation bactériologique soit 4 200 cas contre 63 % en 2016;
- 18 % des formes extra-pulmonaires soit 1189 cas ;

- 6 % de cas de retraitement (rechute, échec) soit respectivement 220, 116 cas.

Il a été observé une augmentation du taux de dépistage au VIH des patients tuberculeux passant de 56 % en 2016 à 65 % en 2017 (10).

4.3.3 .2 La détection des cas de tuberculose en 2017 :

Le taux de prévalence fourni par l’OMS en 2015 étant de 57 cas pour 100 000 habitants, le nombre de cas attendus était de 10 759 en 2017. Le taux de détection a été de 59 % en 2017 pour l’ensemble du pays. Le sexe masculin est le plus touché avec une femme pour deux hommes dans toutes les régions sauf dans la région de Sikasso où on a autant d’homme que de femme.

4.3.4. Les perspectives

En 2019 elles sont entre autres :

- ❖ Mobilisation des ressources étatiques pour assurer la disponibilité des médicaments;
- ❖ Formation et suivi des prestataires en charge de la consultation des enfants sur la TB de l’enfant ;
- ❖ Utilisation du test Xpert MTB/RIF dans le diagnostic biologique de la TB sensible ;
- ❖ Mise en œuvre de la stratégie communautaire à Bamako ;
- ❖ Traitement de la phase initiale des malades tuberculeux multirésistants dans les régions.

4.3.5. Diagnostic de la TB et de la résistance à la rifampicine par le test Xpert MTB/RIF au Mali

Entre 2014-2018 le Mali a obtenu douze (12) appareils du GeneXpert MTB/RIF à travers le Fonds Mondial repartis par le programme national de lutte contre la tuberculose entre Bamako et les régions. Le Centre Universitaire de Recherche Clinique a acquis une machine à travers le partenariat avec les Instituts Nationaux de Santé aux Etats Unis depuis 2016. Dans la politique actuelle du Mali, le dépistage de la TB chez les enfants, les prisonniers, les contacts des patients avec résistance à la rifampicine, les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) et les patients en retraitement est fait par le test Xpert MTB/RIF.

En 2017 avec le test Xpert MTB/RIF les motifs de demande ont représenté 19,7 % des cas vus pour recherche d’une résistance à la rifampicine, 17 % et 9 % respectivement chez les PVVIH et les enfants pour le diagnostic de la tuberculose avec un taux de positivité respectif de 19,4 % et de 5 %. Quant aux cas contacts de TB-RR, ils n’ont représenté que 1,7 % des demandes (10).

4.4. LES FACTEURS DE RISQUE

Le risque dépend d’un certain nombre de facteurs tels que :

Défenses immunitaires de l’hôte :

- infection par le VIH (risque multiplié par 20-40) ;
- diabète (risque multiplié par 3-5) ;
- malnutrition ;
- corticothérapie prolongée ;
- certains cancers (par exemple leucémie, maladie de Hodgkin, cancer oto- rhino- laryngologie) ;
- maladie rénale sévère ;

- alcoolisme ;
- usage de stupéfiants ;
- âge (jeune enfant et personnes de plus de 60 ans) ;
- grossesse.

Lésions pulmonaires préalables :

- consommation de tabac ;
- silicose.

Intensité de l'exposition (nombre de bacilles inhalés) :

- contagiosité du patient-source ;
- environnement et proximité avec le patient-source ;
- durée de l'exposition ;
- résidents (personnel travaillant dans des lieux confinés) (7).

4.6. Caractéristiques des Mycobactéries

Les mycobactéries sont de petits bacilles en forme de bâtonnet pouvant provoquer différentes maladies chez l'être humain (8).

Le complexe *Mycobacterium tuberculosis* comprend essentiellement *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii*. Toutes ces mycobactéries sont des BAAR et sont nommés ainsi du fait de leurs caractéristiques vis-à-vis des colorants utilisés par la technique de Ziehl Neelsen. (8).

Le type *M. tuberculosis* est le plus souvent isolé des échantillons humains suivi par *M. africanum* qui n'est rencontré qu'en Afrique de l'Ouest ou chez les patients provenant de cette région. Robert Koch a isolé la bactérie qui a pris le nom de bacille de Koch (BK) en 1882. Ce sont des bacilles aérobies à parois riches en lipides, et se multiplient lentement. Le poumon offre les conditions idéales de multiplication aux bacilles (température à 37°C, obscurité et richesse en oxygène). Dans le milieu extérieur, ces bacilles sont rapidement détruits par les rayonnements ultraviolets (lumière solaire).

Deux facteurs essentiels déterminent le risque de transmission du bacille de la TB à un sujet sain : la concentration des gouttelettes infectantes en suspension dans l'air et la durée d'exposition (8).

4.7. Diagnostic

Le diagnostic de la TB repose sur :

4.7.1. L'examen clinique

L'interrogatoire est très important, il précise les symptômes, le contage familial et socioprofessionnel éventuel, le passé phtisologique (vaccination par le BCG, primo-infection, antécédents de tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire, prescription antérieure de médicaments antituberculeux) (11).

Le début est le plus souvent progressif et les symptômes s'installent en quelques semaines :

- **Les signes fonctionnels** ne sont pas spécifiques et peuvent évoquer n'importe quelle autre affection respiratoire : toux et expectoration chroniques évoluant dans un contexte d'altération progressive de l'état général, parfois accompagnés de douleur thoracique et/ou de dyspnée. Plus rarement survient une hémoptysie, signe plus alarmant qui conduit le malade à consulter immédiatement.

- **Les signes généraux**, fièvre en moyenne à 38°C le soir, sueurs nocturnes profuses, anorexie, asthénie sont peu spécifiques et c'est leur persistance, accompagnée d'un net amaigrissement, qui inquiète le malade.

Après interrogatoire et examen clinique, si le diagnostic d'une autre affection cardio-respiratoire n'est pas évident chez un malade qui tousse depuis plus de 3 semaines, le diagnostic de tuberculose pulmonaire doit être à priori considéré comme probable et des examens bactériologiques doivent être entrepris pour rechercher les bacilles de Koch dans son expectoration (8).

4.7.2. Examens paracliniques

4.7.2.1. L'intra-dermo réaction (IDR) à la tuberculine

Le virage tuberculinique est une augmentation de diamètre de l'intradermo-réaction, entre deux tests réalisés à trois mois d'intervalle. En réaction aux antigènes mycobactériens, les phénomènes immunitaires cellulaires et fonctionnels sont liés à l'expansion de clones de lymphocytes T spécifiques et à leurs effets cytokiniques et cytotoxiques. Lors de l'injection intradermique de l'antigène tuberculine, ces clones T sont extériorisables. Dans les heures suivant l'injection, il se produit un afflux de monocytes-macrophages, la formation de cellules de Langhans et surtout l'afflux d'un grand nombre de lymphocytes T CD4+. Les kératinocytes prolifèrent dans la basale de l'épiderme et se chargent à leur surface en protéines HLA-II.

La réaction cutanée d'hypersensibilité retardée résulte de cet afflux cellulaire local dominé par les macrophages et les lymphocytes T, sont aussi présents des polynucléaires basophiles, quelques lymphocytes B et polynucléaires éosinophiles. Cette réaction cutanée est caractérisée par l'aspect typique de papule indurée érythémateuse.

- Technique de l'intradermo-réaction

L'IDR est réalisée par une injection dans le derme à la face antérieure de l'avant-bras d'un volume de 0,1 ml de la solution liquide de tuberculine. L'injection doit être strictement intradermique et exsangue, fait apparaître immédiatement une papule par soulèvement du derme prenant un aspect de peau d'orange, témoin d'une bonne réalisation technique.

La lecture de la réaction cutanée s'effectue idéalement à la 72 e heure. Elle peut être différée jusqu'au 5 e jour chez les sujets âgés pour lesquels la réactivation peut se développer plus lentement. L'induration qui s'est développée autour du point de ponction est mesurée transversalement par rapport au sens de l'injection à l'aide d'une règle graduée. Son diamètre peut varier de 0 à 30 mm. (12).

- **Interprétation du résultat de l'intra-dermo réaction (IDR)**

Toute réaction tuberculique égale ou supérieure à 10 mm est positive et prouve que le sujet a été en contact avec le BK. Lorsque la réaction est inférieure à 10 mm, la réaction est négative et le sujet n'a pas été en contact avec le BK. Chez des sujets infectés la réaction peut être négative en raison d'une forte immunodépression due à la malnutrition, au VIH/SIDA, à un traitement par les corticoïdes ou immunosuppresseurs et à l'âge du sujet (8).

4.7.2.2. L'examen radiographique

Prescrit en fonction des signes cliniques, il comporte une radiographie thoracique de face et de profil. Ce n'est pas un examen spécifique dans le diagnostic de la TB, mais pour le test de *screening*. Il est complété éventuellement par une tomodensitométrie.

On observe trois types de lésions élémentaires :

- le nodule (1 mm à 1 cm) solitaire ou confluent, localisé ou dispersé ;
- l'infiltrat, opacité en nappe homogène ou non, systématisée ou non ;
- la caverne, perte de substance au sein de l'infiltrat, visible quelquefois seulement sur le scanner thoracique.

Ces lésions sont isolées ou associées, de localisation apicale et dorsale préférentielle, d'aspect flou, uni ou bilatéral, associé ou non à des lésions séquellaires antérieures, plus denses, souvent calcifiées. Elles sont minimales, limitées à un lobe ou étendues, quelquefois diffuses (miliaire) (11). La radiographie des os est demandée en cas de suspicion de tuberculose osseuse ou Mal de Pott.

4.7.2.3. L'examen bactériologique

C'est la clé du diagnostic et permet de le confirmer la présence des BAAR. Il repose sur la présence de BAAR à l'examen microscopique direct en concordance avec les signes cliniques.

Recueil, conservation et transport des crachats

Recueil :

- Les crachats doivent être recueillis en plein air ou dans une pièce largement ventilée réservée à cet effet, le plus loin possible d'autres personnes.
- Une personne entraînée doit expliquer au malade comment tousser pour ramener une expectoration de qualité qui vient du plus profond des poumons.
- Cette personne doit ouvrir le crachoir, se placer derrière le malade et lui demander de cracher en rapprochant ses lèvres du crachoir.
- Contrôler la qualité et la quantité de crachat collecté (2 à 3 ml de crachat contenant des particules solides).
- Fermer le crachoir de façon étanche.
- Se laver les mains à l'eau et au savon avant de donner au malade un nouveau crachoir qu'il doit rapporter avec un second crachat le lendemain au centre.
- S'assurer que le malade a compris comment il doit recueillir ses crachats le lendemain matin et comment bien fermer le crachoir.

Conservation et transport des crachats

Si les crachats ne sont pas examinés sur place, ils doivent être envoyés au laboratoire. Le transport doit avoir lieu tous les jours ou au moins 1 ou 2 fois par semaine. Pour la conservation et le transport, des boîtes spéciales pouvant contenir 10 à 20 crachats sont utilisées. Les règles suivantes doivent être suivies :

- chaque crachat doit être soigneusement identifié par une étiquette portant le nom, le prénom et le numéro du registre.
- la boîte avec les crachats doit être gardée dans un endroit aussi frais que possible. S'il est prévu de faire des cultures à partir de ces échantillons, ils doivent être conservés au réfrigérateur à +4°C.
- une liste comportant le nom des malades et les renseignements sur les malades doit accompagner la boîte de transport.

NB : Si l'on désire envoyer des frottis fixés au lieu des échantillons de crachats, les frottis fixés réalisés au niveau du centre de santé peuvent être adressés au laboratoire de microscopie pour lecture. Mais les résultats actuellement obtenus dans les pays appliquant cette technique sont peu encourageants (8).

A) Examen microscopique des crachats

Il permet d'identifier de manière rapide et fiable les patients atteints de TB pulmonaire (TBP) si la charge bacillaire est supérieure à **5 000 bacilles /ml** de crachat. A moins de 5000 bacilles /ml, il est peu probable que l'examen microscopique détecte les bacilles sur la lame, ce qui montre que sa sensibilité est faible. En plus, il n'est pas possible de distinguer le CMT des mycobactéries non tuberculeuses (MNT). Toutefois, dans les régions où la prévalence est très élevée, il est très probable qu'un frottis positif soit dû à *M. tuberculosis*.

La fiabilité de l'examen microscopique dépend de la qualité de l'échantillon recueilli (les crachats émis tôt le matin sont souvent plus riches en bacille), de la préparation des lames et de la lecture. Le laboratoire doit faire l'objet d'un contrôle de qualité régulier. Il est recommandé de réaliser au moins 2 examens de crachats chez tous les cas suspects de TBP. Le premier échantillon est habituellement prélevé lors de la consultation, et un deuxième échantillon le lendemain matin.

Les techniques de coloration sont basées sur le caractère acido- alcool- résistant du bacille (BAAR), déterminées par la coloration de **Ziehl-Nelsen** et celle d'**auramine**. La coloration à l'auramine a l'avantage de permettre une lecture plus rapide de la lame, recommandée dans les laboratoires dont l'activité est importante (>/20 lames/lecteur/jour) et doit être réalisée par des techniciens formés et expérimentés. Elle nécessite un microscope à fluorescence (7).

B) La culture

La culture permet de confirmer le diagnostic de TB et est plus sensible que la microscopie. Il faut 10 à 100 bacilles/ml pour obtenir un résultat positif. Seuls les laboratoires spécialisés ayant des personnels bien formés, un laboratoire de niveau de sécurité élevé (P2 ou P3), effectuant des contrôles de qualité réguliers peuvent la réaliser.

L'échantillon des crachats est centrifugé après avoir été décontaminé pour éliminer d'autres micro-organismes. Le sédiment est cultivé sur un milieu spécial, dans un incubateur à 37°C.

Du fait de la croissance lente du CMT, les résultats des cultures sont obtenus après plusieurs jours. Les cultures prennent une place plus importante dans le diagnostic et le suivi des patients, en raison des performances limitées de la microscopie dans les cas suivants :

- confirmation d'échec thérapeutique ;
- diagnostic de TB extra pulmonaire (TBEP) ;
- confirmation d'une TB à frottis négatif en cas de doute ;
- distinction entre CMT et MNT ;
- surveillance et évaluation de la réponse au traitement chez les patients sous antituberculeux de deuxième ligne.

Il existe plusieurs méthodes pour identifier *M. tuberculosis* (qu'il pousse sur milieu solide ou liquide). Les tests peuvent être phénotypiques (complexes) ou génotypiques (préférés). Leur inconvénient est leur coût (7).

C) Le test Xpert MTB/RIF

Vu le délai d'obtention du résultat de la culture, le développement de nouveaux outils de diagnostic a été une des priorités pour l'OMS comme les méthodes moléculaires (9). Le test Xpert MTB/RIF est l'une des méthodes moléculaires qui a vu le jour avec l'aide des *US National Institutes of Health* (NIH des États-Unis d'Amérique), la Fondation pour des Outils diagnostiques nouveaux et novateurs (FIND) s'est associée à Cepheid, Inc. (Sunnyvale, CA) et à l'Université de Médecine et d'Odontologie du New Jersey (UMDNJ, Newark, NY) pour élaborer un TAN automatisé à cartouche pour la tuberculose (moins susceptible d'être contaminé que d'autres tests basés sur la PCR), fonctionnant sur la plate-forme multi maladie GeneXpert®. Le système GeneXpert® a été lancé en 2004 et a simplifié les tests moléculaires en intégrant et en automatisant complètement les trois processus (préparation de l'échantillon, amplification et détection) requis pour les tests moléculaires fondés sur la PCR en temps réel. Il comporte un instrument, un ordinateur personnel, un lecteur de codes-barres, un logiciel préinstallé et utilise des cartouches à usage unique renfermant les réactifs lyophilisés, les tampons et les solutions de rinçage. La détection et la caractérisation de la cible se font en temps réel à l'aide d'un dispositif laser à six couleurs (5).

La mise au point de l'essai Xpert MTB/RIF pour la plate-forme GeneXpert® s'est achevée en 2009 et l'on considère que c'est une percée importante dans la lutte contre la TB.

Pour la première fois, on dispose d'un test moléculaire suffisamment simple et robuste pour pouvoir l'introduire en dehors du cadre classique des laboratoires. Il permet de détecter le CMT en ciblant ces séquences d'acides nucléiques spécifiques dans le génome, ainsi que les mutations conférant la résistance à la rifampicine (un très bon marqueur des TB-MR), à l'aide de trois amorces spécifiques et de cinq sondes moléculaires uniques garantissant un haut degré de spécificité. L'essai fournit directement les résultats à partir des expectorations en moins de deux heures. Il est important de souligner ici que la plate-forme GeneXpert® et l'essai Xpert MTB/RIF sont actuellement la seule technique parvenue à maturité, mais qu'ils représentent une nouvelle génération de plates-formes de diagnostics moléculaires (5).

D'autres techniques moléculaires ont été développées comme le GenoType MTBDR*plus* v2.0 (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany), et Genoscholar NTM + MDRTB II (NIPRO Corporation, Osaka, Japan). Les résultats des études analytiques ont montré que l'essai Xpert MTB/RIF a une sensibilité analytique de cinq copies du génome d'ADN purifié et de 131 colonies/ml de *M. tuberculosis* ajoutées aux expectorations. Les balises moléculaires ciblant le gène *rpoB* couvrent toutes les mutations retrouvées dans > 99,5 % de toutes les souches résistantes à la rifampicine. Il n'y a pas de réactions croisées avec les mycobactéries non tuberculeuses, et la tuberculose comme la résistance à la rifampicine a été correctement décelée en présence d'ADN non tuberculeux ou d'un mélange de souches sensibles et résistantes. On a montré que le réactif ajouté à l'échantillon d'expectorations dans un rapport de 2/1 tuait >6 log₁₀ colonie/ml de *M. tuberculosis* en 15 minutes d'exposition et négativait >97 % des échantillons à frottis positif en culture sur le milieu solide de Löwenstein-Jensen (LJ). La procédure d'inoculation et l'analyse de l'échantillon avec le système Xpert MTB/RIF n'ont produit aucun aérosol infectieux détectable jusqu'à ce jour (5).

Chez l'enfant, le test Xpert MTB/RIF est le sensible et approprié pour aider au diagnostic de la tuberculose pédiatrique particulièrement difficile à diagnostiquer (9).

Des études multicentriques ont montré qu'un test automatisé, comme le test Xpert MTB/RIF, pouvait considérablement améliorer la sensibilité par rapport à la microscopie de frottis. Ainsi Xpert MTB/RIF a été recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en décembre 2010 comme un test initial pour les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine/le syndrome d'immunodéficience acquise (VIH/SIDA, PVVIH) et pour ceux à risque d'avoir une TB pharmaco-résistante, ainsi que, sous conditions, après la microscopie de frottis. Ces directives ont depuis lors été mises à jour pour recommander que le test Xpert MTB/RIF remplace la microscopie de frottis quand les ressources le permettent (5).

Les résultats de la mise en œuvre précoce ont montré que le test Xpert MTB/RIF pouvait identifier une proportion significative de cas de TB manquées par la microscopie de routine, comblant le fossé entre les cas réels et les cas déclarés. Comme le test Xpert MTB/RIF fournit des résultats en 2 heures, on a également espéré qu'il améliorerait les résultats cliniques (13).

Le diagnostic de TBEP est difficile en raison de la nature pauci-bacillaire des échantillons, du manque de volumes nécessaires cliniques adéquats et de la distribution non uniforme des bactéries dans ces échantillons ainsi que la localisation de la maladie dans des sites difficiles d'accès. Le test Xpert MTB/RIF peut être appliqué à des échantillons extra-pulmonaires avec une grande sensibilité et spécificité, qui, couplée à sa vitesse et sa simplicité, font de cette technique un outil très utile pour le diagnostic de la TBEP (14).

D) Les tests de sensibilité ou antibiogrammes : sont utilisés pour déterminer la sensibilité ou la résistance d'une souche bacillaire d'un malade aux différents antituberculeux. Ces tests sont délicats en raison de l'existence dans les souches sensibles de bacilles mutants résistants. En effet la majorité des bacilles d'une souche bacillaire sensible sauvage (qui n'a jamais été en contact avec des antituberculeux) d'un tuberculeux pulmonaire cavitair sont des bacilles sensibles, mais quelques rares bacilles sont résistants aux différents antituberculeux : ce sont des mutants résistants.

Ces bacilles apparaissent dans une souche sensible par un phénomène de mutation chromosomique, sans avoir été en contact avec un antituberculeux, dès que la population bacillaire est très importante. Les cavernes pulmonaires sont les seules lésions de T suffisamment riches en bacilles pour que se produisent ces mutations (8).

4.8. La stratégie thérapeutique

Le pronostic de la co-infection VIH-TB est mauvais, alors que la tuberculose réagit favorablement au traitement antituberculeux. La surmortalité chez les tuberculeux séropositifs est due à l'évolutivité de l'infection à VIH elle-même, à l'émergence de souches multi-résistantes, voire à des intolérances médicamenteuses à l'origine d'abandon du traitement. La stratégie de l'OMS pour mettre fin à la TB a été adoptée en mai 2014 par l'Assemblée mondiale de la santé. Elle a succédé à la stratégie Halte à la TB (2006-2015) et à la stratégie DOTS (début des années 1990-2005). Que la TB soit ou non associée au sida, le schéma thérapeutique doit être une chimiothérapie courte de six mois. Le Rapport 2016 de l'OMS sur la TB rapporte que la TB-MR (près de 6,2 % des TB-MR était en fait une TB-UR) est devenue un problème de santé publique partout dans le monde (9). La TB-ultra résistante (TB-UR) est définie comme une TB-MR qui est résistante au moins à une molécule injectable de deuxième ligne (kanamycine, amikacyne, capréomycine) et aux fluoroquinolones.

❖ **Catégorie: I**

- Nouveaux patients atteints de TB pulmonaire à microscopie positive (TPM+)
2HRZE/4RH

❖ **Catégorie: II**

- Les Patients en retraitement (Echecs, rechutes de traitement de la TB)
3RHZE/5RHE

➤ NB: R=Rifampicine; H=Isoniazide; Z=Pyrazinamide; E=Ethambutol;

S=Streptomycine en injectable

❖ **Catégorie: III**

- TB à frottis négatif, les formes communes de TEP (Tuberculose Extra-pulmonaire)
2RHZE/4RH

❖ **Catégorie: IV**

TB-MDR (Régime de 9 mois)

6 (Km+ Mxi +Pto +H +Cfz +E +Z) /3(Mxi +Pto +H+ Cfz+E+Z)

➤ NB: Km= Kanamycine en injectable; Mxi= Moxifloxacine; Pto=Prothionamide; H= Isoniazide forte dose; Cfz= Clofazimine ; E= Ethambutol; Z= Pyrazinamide

❖ **TB-XDR :**

□ **6(Bédaquiline+Délamanide+Clfazimine+PAS+Isoniazide**

Forte+Pyrazinamide+Ethambutol)/14(Bédaquiline +Clfazimine+Pyrazinamide + Ethambutol) (16).

➤ **NB:** PAS = acide Para Amino Salicylique

4.9. La prévention

La prévention de la TB passe en premier lieu par un diagnostic précoce, un traitement adapté et l'application des mesures d'hygiène visant à réduire le risque de transmission. Il faut exiger l'isolement des tuberculeux contagieux pendant la phase initiale du traitement. Le traitement préventif de la TB, qui est identique à celui de l'infection tuberculeuse latente, est recommandé chez les sujets infectés par le VIH, ayant une IDR à la tuberculine positive et qui ne sont pas atteints de tuberculose évolutive.

Le contact proche d'un patient tuberculeux est un facteur de risque majeur de contracter l'infection. Il y a peu de progrès en ce qui concerne les vaccins. Il faut donc continuer la vaccination par le BCG chez les enfants dès la naissance dans toutes les zones géographiques à forte incidence tuberculeuse qui sont selon les estimations de l'OMS : le continent africain dans son ensemble, le continent asiatique dans son ensemble, y compris les pays du Proche et du Moyen-Orient, les pays d'Amérique Centrale et du Sud et les pays de l'Europe Centrale et de l'Est. L'OMS recommande une vaccination unique par voie intradermique le plutôt possible après la naissance sans contrôle tuberculinique ou revaccination, y compris chez les nourrissons infectés par le VIH qui sont asymptomatiques. Par contre, la vaccination est contre-indiquée chez les nourrissons symptomatiques, vu le risque de bécégite généralisée. Les différentes souches de BCG sont sensibles à l'INH, à la rifampicine, à l'éthambutol, à la streptomycine, mais toutes résistantes au pyrazinamide. La durée de la protection est de 10 à 20 ans (9).

5. METHODOLOGIE

5.1. Cadre de l'étude

L'étude a été réalisée dans le laboratoire de niveau de sécurité 3 (P3) du Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC) de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB).

Ce centre est une initiative de recherche biomédicale entre les instituts nationaux de la santé des Etats unis d'Amérique (NIH-NIAID) et l'USTTB.

5.1.1. Collaboration

Le Centre travaille en collaboration avec tous les Centres de santé de référence (CS. Réf) des six communes du district de Bamako, ARCAD /SIDA-CESAC, le service de pneumo-physiologie du CHU du POINT G et le CHU du GABRIEL TOURE pour les recrutements des patients dans les différents protocoles de recherche. Le centre est doté d'un volet laboratoire s'appuyant sur quatre principaux laboratoires qui sont : Le laboratoire de niveau de sécurité 3 (P3), le laboratoire de biologie moléculaire, le laboratoire d'immunologie, et le laboratoire clinique.

5.1.2. Les Laboratoires

a) Laboratoire d'immunologie : il est équipé de Cytomètres de flux pour conduire des études visant à mieux comprendre le système immunitaire de l'homme et la pathogénie des maladies. Ce laboratoire dispose des équipements modernes pour faire l'immuno-phénotypage complets des cellules du système immunitaire, la stimulation antigénique et les tests de prolifération cellulaire.

b) Laboratoire de niveau de sécurité 3 (P3) : il est construit sur des critères respectant les normes internationales permettant de manipuler les agents pathogènes en toute sécurité. Le laboratoire est actuellement focalisé sur les recherches sur les mycobactéries. Ce laboratoire sert aussi de lieu d'inactivation des virus des fièvres hémorragiques comme la maladie à virus Ebola avant leurs identifications moléculaires.

c) Laboratoire de Biologie moléculaire : il est doté de plusieurs appareils de PCR (Thermocycleurs) permettant de faire les caractérisations moléculaires du BK, et des virus.

Il vient d'être doté de la plateforme pour la charge virale et le test de résistance du VIH aux antirétroviraux (ARV).

d) Le Laboratoire clinique : Ce laboratoire conduit les tests hématologiques et biochimiques pour les protocoles de recherche et les essais cliniques conduits par le Centre.

5.2. Type de l'étude

Nous avons réalisé une étude transversale (retro et prospective) qui a consisté à rechercher les mycobactéries par les différentes techniques chez les sujets suspects de tuberculose pulmonaire (TP) et tuberculose extra-pulmonaire (TEP), acceptant volontiers de participer à l'étude.

5.3. Période d'étude

L'étude s'est déroulée entre avril et août 2019.

5.4. La population d'étude

La population d'étude a concerné tous les cas suspects de tuberculose venus dans les centres de santé de référence (CsRéf) des six communes du district de Bamako, et les différents services spécialisés des Centres Hospitaliers Universitaires du Point- G et Gabriel TOURE.

- **Critères d'inclusions**

Ont été inclus dans cette étude :

- les cas suspects de tuberculose,
- patients ayant donné leur accord pour garder les échantillons et de les utiliser pour des futures recherches,
- patients ayant signé un consentement libre et éclairé, et/ou assentiment pour les enfants, avant d'être inclus dans l'étude.

- **Critères de non inclusion**

N'ont pas été inclus dans cette étude, tous les patients n'ayant pas bénéficié des 3 tests de diagnostic.

- **Echantillonnage**

Nous avons consulté les dossiers des patients entre février 2017 et juin 2019 du laboratoire de niveau de sécurité 3 (P3) de l'UCRC.

- **Calcul de la taille d'échantillon**

La taille de l'échantillon a été calculée selon la formule d'étude diagnostique (16).

$$VP + FN = Z^2 \times Se (1-Se) / i^2$$

VP = Vraie positive; FN = Faux négatif Z = Intervalle de confiance normale 95% (Z = 1,96) ; Se = Sensibilité ; i = 0,05 Précision

N(Se)= VP + FN/P la taille de l'échantillon pour étudier la sensibilité à 95% ; N=241

N = taille de l'échantillon P= prévalence de la maladie 30%.

$$N = \frac{(1,96)^2 \times 0,95(1-0,95) / (0,05)^2}{0,30}$$

$$FP+VN= Z^2 \times SP (1-SP) / i^2$$

FP= Faux positif VN= Vrai négatif SP= Spécificité

N(SP)= FP+VN/ 1-P : la taille de l'échantillon pour étudier la Spécificité à 80% ; N = 351

$$N= \frac{(1,96)^2 \times 0,80(1-0,80) / (0,05)^2}{1-0,30}$$

La fréquence de la tuberculose était de trente pourcent (30%) d'après une étude réalisée à SEREFO en 2014 (17).

Ainsi la taille de l'échantillon retenue pour notre étude a été au moins de 351. Mais nous avons pu avoir 388 échantillons qui remplissaient les critères d'inclusion.

- **Choix des variables**

Les principales variables concernées par cette étude ont été :

- les paramètres sociodémographiques (la provenance, le sexe, l'âge révolus) ;
- les paramètres relatifs au diagnostic de TB au laboratoire (microscopie (Auramine), test Xpert MTB/RIF de GeneXpert®, Culture) dont les résultats sont exprimés en MTB détecté et non détecté ;
- le statut sérologique au VIH/SIDA ;

5.5. Plan de collecte des données

La collecte des données a été faite dans les centres de santé de référence des communes de Bamako, au CHU G TOURE et au CHU du point-G à l'aide des dossiers. Chaque patient a fourni au moins un échantillon de crachat ou tout autre liquide biologique qui a été acheminé au laboratoire UCRC pour la recherche des BAAR. Les résultats ont été enregistrés dans les bases de données du laboratoire.

5.5.1. Techniques et outils de collecte

Les personnels en charge de la tuberculose dans les centres de diagnostic et de traitement, ou des services des CHU, et le personnel du Centre Universitaire de Recherche Clinique étaient responsables du prélèvement des échantillons. Ces échantillons étaient collectés dans des récipients appropriés et étiquetés en garantissant la confidentialité. Une formation sur les bonnes pratiques clinique et de laboratoire a été effectuée avant le début de l'enquête. Un questionnaire et une base de données ont été utilisés entre avril et juillet 2019.

5.5.1.1. Diagnostic de la tuberculose au laboratoire

Les échantillons ont été testés selon les procédures suivantes :

a) Technique de la coloration par Auramine et lecture par le microscope à fluorescence

Principe

Comme pour la coloration au Ziehl Neelsen (ZN), celle à l'auramine se base sur le caractère acido-alcolo résistant des mycobactéries. La microscopie après coloration par l'auramine peut être plus sensible pour les échantillons pauvres en BAAR puisqu'elle permet un examen de plus de champs avec moins d'efforts.

En effet, l'utilisation de fluorochrome comme l'auramine pour la coloration permet d'examiner les frottis avec un agrandissement inférieur que celui utilisé avec la microscopie à lumière transmise.

Grâce à ce petit agrandissement le champ examiné est plus grand ce qui permet de réduire le temps nécessaire pour la lecture d'un frottis.

Procédure détaillée

Les échantillons sont traités selon les procédures suivantes :

- réaliser à partir des échantillons dont le volume est supérieur ou égal à 1ml, 2 frottis de lames,
- placer les lames portant les frottis fixés sur le pont de coloration,
- laisser obligatoirement une distance d'au moins 1cm (largeur de l'index) entre les lames sinon autrement il y aurait possibilité de transfert de bacilles d'une lame à l'autre,
- couvrir le frottis de solution d'auramine phéniquée,
- laisser agir pendant 10 minutes, puis laver à l'eau,

- couvrir les frottis de solution alcool pendant 1 minute puis laver à l'eau,
- couvrir le frottis de solution du bleu de méthylène pendant 1 minute, puis laver et sécher,
- la lecture se fait après séchage des frottis le plus tôt possible,
- les résultats sont enregistrés de façon semi-quantitative selon les directives de l'organisation internationale de lutte contre la tuberculose et les maladies respiratoires: négative, positive à une croix (1+), positive à 2 croix (2+), ou positive à 3 croix (3+).

Note :

Négative : s'il n'y a aucun BAAR sur l'ensemble de la lame

Positive à 1+ : présence d'au moins 1 BAAR par champs à faible agrandissement

Positive à 2+ : présence entre 1-9 BAAR par champs à faible agrandissement

Positive à 3+ : présence d'au moins 10 BAAR par champs à faible agrandissement

Note. Il faut retenir que les résultats de cette coloration sont obtenus à partir du culot de centrifugation des crachats. En effet c'est avant juste d'inoculer les milieux de culture qu'on réalisait les lames pour colorer avec Auramine. Le culot concentré augmentait les chances d'avoir des BAAR positifs.

b) Culture et identification des mycobactéries

Dans le laboratoire P3, les échantillons de crachats sont mis en culture après digestion, décontamination, fluidification avec le N-acétyl L-cystéine puis la concentration du culot par centrifugation (18).

Après centrifugation, une partie du culot est utilisée pour faire des frottis, colorés à l'Auramine (BBL™ Becton Dickinson, Sparks MD, USA) pour une lecture au microscope à fluorescence et le reste du culot sera utilisé pour ensemercer deux milieux de culture : le milieu solide Middlebrook 7H11 Agar (Thermo Fisher Scientific, Lenexa, KS, USA) et le milieu liquide MGIT [Tube Indicateur de Croissance des Mycobactéries (BBL™ MGIT™ Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)]. Les cultures sont mises en incubation pour une période totale de 6 semaines ou 42 jours à 37 °C avec 7% de CO₂ et sont examinées au moins une fois par semaine pour évaluer la croissance qui signifiera la positivité.

Une fois positive, les cultures sont confirmées par la présence des BAAR après coloration de Kinyoun (Remel Inc. Lenexa, KS 66215, US) ou d'Auramine Rhodamine.

L'identification des mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* est fait sur la base de la morphologie des colonies, les caractères biochimiques et confirmée par le test chromatographique de Capilia TB Neo ((TAUNS Laboratories, Numazu, Japan) et/ou le test moléculaire GenProbe (AccuProbe® GenProbe, San Diego, CA, USA).

La culture est le test de référence pour la confirmation du diagnostic de la tuberculose, ainsi elle a été utilisée comme 'gold standard' dans cette étude.

c) Technique de GeneXpert®

Le test de Xpert MTB/RIF a été systématiquement réalisé sur tous les échantillons.

Les différentes étapes de cette technique sont :

- liquéfaction des expectorations et inactivation avec le réactif dans un rapport de 2/1,
- transfert de 2 ml après 15 minutes,
- fin des manipulations,
- filtration et rinçage automatiques de l'échantillon,
- concentration des bacilles et élimination des inhibiteurs,
- lyse par ultrasons des micro-organismes capturés sur le filtre pour libérer l'ADN,
- mélange des molécules d'ADN avec les réactifs lyophilisés pour la PCR,
- amplification semi-nichée en temps réel et détection dans le tube à essai intégré,
- résultats du test imprimables avec un délai d'obtention des résultats de 1 h 45mn.

Nous avons exprimé ces résultats en *Mycobacterium tuberculosis* détecté et sensible à la rifampicine (positif/RIF-), *Mycobacterium tuberculosis* détecté et résistant à la rifampicine (positif/RIF+) et *Mycobacterium tuberculosis* non détecté (négatif).

5.6. Plan d'analyse des données

Pour évaluer la performance de la technique de Xpert MTB/RIF, la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative ainsi que leurs intervalles de confiance (IC) à 95 %, ont été calculés à l'aide d'Open Epi, version 3. Le coefficient de concordance Kappa a été calculé pour déterminer la concordance entre les tests.

L'analyse statistique a été faite sur le logiciel SPSS version 25 et les résultats sont représentés sous forme de tableaux et de graphiques. Pour la comparaison des proportions des variables catégorielles, le khi carré de Pearson et le test exact de Fisher ont été utilisés avec la valeur de p inférieure à 0,05 pour indiquer le seuil de signification.

Définition opérationnelle des termes :

La **sensibilité (Se)** : est la probabilité d'avoir un test positif quand on est malade.

La **spécificité (Sp)** : est la probabilité d'avoir un test négatif quand on n'est **pas** malade.

La **valeur prédictive positive (VPP)** : est la probabilité d'avoir la maladie quand le test est positif.

La **valeur prédictive négative (VPN)** : est la probabilité de ne pas avoir la maladie quand le test est négatif.

Plus la VPP est proche de 1, plus le patient a le risque d'être malade en cas de test positif, le nombre de faux positifs étant faible. Une VPP de 0,8 signifie qu'un patient avec un test positif à 80 % de risque d'être malade.

Plus la VPN est proche de 1, plus le patient a la chance d'être indemne de la maladie si le test est négatif. Une VPN de 0,8 signifie qu'un patient avec un test négatif à 80 % de chance d'être indemne de la maladie.

Le **coefficient de Kappa de Cohen** : mesure la reproductibilité d'un test.

Par convention on considère :

Bonne concordance : Kappa > 0,6

Assez bonne concordance : $0,3 \leq \text{Kappa} \leq 0,6$

Mauvaise concordance : $\text{Kappa} < 0,3$

5.7. Considérations éthiques

Les différents protocoles de recherche d'où proviennent les résultats des tests ont été approuvés par le comité d'éthique de la FMPOS, Bamako, Mali, le comité d'éthique de revue institutionnelle des instituts nationaux de santé des Etats Unis d'Amérique, ou le comité d'éthique de l'institut de médecine tropicale d'Anvers en Belgique pour approbation. Les investigateurs de l'étude ont expliqué les objectifs et le déroulement de l'étude aux potentiels participants qui ont ensuite signé un formulaire de consentement libre et éclairé avant d'être inclus. Ils ont eu aussi le choix de se retirer de l'étude s'ils le souhaitent à n'importe quel moment sans que cela n'ait un impact sur leur prise en charge.

La confidentialité a été respectée par l'anonymat des échantillons et l'archivage des dossiers dans une armoire fermée à clé limitant l'accès aux personnels non autorisés.

6. RESULTATS

Au total, 388 patients ont été inclus dans notre étude. La majeure partie des prélèvements reçus au laboratoire était d'origine pulmonaire avec 98,71 % et 1,29 % pour les extra pulmonaires.

Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques des patients inclus dans l'étude

Caractéristiques des patients	Effectif	%
Sexe		
Masculin	266	68,60
Féminin	122	31,40
Tranche d'âge		
0-14 ans	77	19,80
15-29 ans	97	25
30-44 ans	148	38,10
45-59 ans	49	12,60
60-75 ans	17	4,40
Provenance		
CHU-GT	79	20,40
CsRéf Commune I	7	1,80
CsRéf Commune II	16	4,10
CsRéf Commune IV	11	2,80
CsRéf Commune V	57	14,70
CsRéf Commune VI	32	8,20
CHU Point G	168	48

Parmi les **388 patients**, 68,60 % (266/388) étaient de sexe masculin. Le sex ratio (masculin/féminin) était de 2,18. La tranche d'âge de 30-44 ans était la plus représentée avec une fréquence de 38,10 %.

Tableau II : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge et du statut VIH

	Test VIH		
	Négatif	Positif	Total
Tranche d'âge			
0-14 ans	57	20	77
15-29 ans	83	5	88
30-44 ans	86	17	103
45-59 ans	27	7	34
60-75 ans	13	1	14
Total	266	50	316

La tranche d'âge 0-14 ans a été la plus touchée par le VIH avec 25,97 % (20/77). Il y a une association entre la tranche d'âge et la maladie VIH. Khi-carré de Pearson a été 57,74 avec $p = 0,001$.

Tableau III : Répartition des patients testés par Xpert MTB/RIF en fonction du statut VIH

Statut VIH	Xpert MTB/RIF			Total
	Positif/RIF+	Positif/RIF-	Négatif	
Positive	7	22	21	50
Négative	70	108	88	266
Total	77	130	109	316

VIH : Virus de l'Immunodépression Humaine

Parmi les 388 patients, 81,44 % ont bénéficiés du test de VIH avec 15,82 % de positivité. La majorité 58 % (29/50) étaient positifs au test Xpert MTB/RIF. Il y a une association entre la maladie VIH et le test Xpert MTB/RIF. Khi-carré de Pearson était 24,63 avec $p = 0,001$.

Tableau IIII : Performance du test Xpert MTB/RIF dans le diagnostic de la TB comparée à la microscopie.

Xpert MTB/RIF	Microscopie		Total
	Positive	Négative	
Positif	216	44	260
Négatif	30	98	128
Total	246	142	388

Les mycobactéries de la TB ont été détectées par la technique Xpert MTB/RIF et la microscopie dans 216 échantillons. Les résultats discordants ont été observés sur 74 échantillons soit 19,07 %. Ainsi 30 échantillons étaient positifs par la microscopie seulement et les 44 par le test Xpert.

Tableau V: Indicateurs de la performance du test Xpert MTB/RIF comparés à la microscopie.

Paramètres	Estimation	Intervalle de confiance à 95 %
Sensibilité (%)	87,80	(83,12-91,32)
Spécificité (%)	69,01	(60,99-76,04)
Valeur prédictive positive (%)	83,08	(78,05-87,15)
Valeur prédictive négative (%)	76,56	(68,52-83,06)
Exactitude du diagnostic (%)	80,93	(76,72-84,53)
Diagnostic du rapport de cotes	16,04	(9,51-27,02)
coefficient kappa de Cohen (non pondéré)	0,58	(0,48 -0,67)

La sensibilité était de **87,80 %** avec un IC à 95 % [83,12 - 91,32], la spécificité 69,01 % avec un IC à 95 % [60,99- 76,04], le kappa à 0,58 avec un IC à [0,48 - 0,67].

Tableau IV : Performance du test Xpert MTB/RIF dans le diagnostic de la TB comparée à la culture

Xpert MTB/RIF	Culture		Total
	Positive	Négative	
Positif	170	90	260
Négatif	28	100	128
Total	198	190	388

Les résultats **discordants** ont été observés dans 30,41 % (118/388).

Tableau V : Indicateurs de la performance du test Xpert MTB/RIF comparés à la culture

Paramètre	Estimation	Intervalle de confiance à 95 %
Sensibilité (%)	85,86	80,32- 90,03
Spécificité (%)	52,63	45,55- 59,61
Valeur prédictive positive (%)	65,38	59,42- 70,91
Valeur prédictive négative (%)	78,13	70,20-84,41
Exactitude du diagnostic (%)	69,59	64,84- 73,95
Diagnostic du rapport de cotes	6,74	4,12 - 11,02
coefficient kappa de Cohen (non pondéré)	0,38	0,29 - 0,48

La sensibilité, la spécifique ont été respectivement de 85,86 % avec un IC à 95 % [80,32- 90,03], 52,63 % avec un IC à 95 % [45,55- 59,61]. Le coefficient Kappa de Cohen a été 0,38 avec un IC à 95 % [0,29 – 0,48].

Tableau VIII : Performance de la microscopie par rapport à la culture.

Microscopie	Culture		Total
	Positive	Négative	
Positive	161	85	246
Négative	37	105	142
Total	198	190	388

Les résultats **discordants** ont été observés dans **122** échantillons soit 31,44 %, dont 85 détectés par la microscopie et 37 détectés par la culture.

Tableau IVI : Indicateurs de la performance de la microscopie comparés à la culture.

Paramètre	Estimation	Intervalle de confiance à 95%
Sensibilité (%)	81,31	75,31- 86,13
Spécificité (%)	55,26	48,16- 62,16
Valeur prédictive positive (%)	65,45	59,31- 71,11
Valeur prédictive négative (%)	73,94	66,16-80,46
Exactitude du diagnostic (%)	68,56	63,77- 72,98
Diagnostic du rapport de cotes	5,37	3,40 - 8,49
coefficient kappa de Cohen (non pondéré)	0,37	0,27 - 0,46

La sensibilité, la spécifique ont été respectivement de 81,31 % avec un IC à 95 % [75,31- 86,13], 55,26 % avec un IC à 95 % [48,16- 62,16]. Le coefficient Kappa de Cohen a été 0,37 avec un IC à 95 % [0,27 - 0,46].

Tableau VII : Performance du test Xpert MTB/RIF chez les patients infectés par le VIH par rapport à la culture

Xpert MTB/RIF	Culture		Total
	Positive	Négative	
Positif	20	9	29
Négatif	4	17	21
Total	24	26	50

Les vrais positifs ont été trouvés dans 20 échantillons soit 40 %. Les résultats **discordants** ont été observés dans **13** échantillons soit 26 %, dont 9 détectés par la culture et 4 par le test Xpert MTB/RIF.

Tableau VIII : Indicateurs de la performance du test Xpert MTB/RIF chez les patients infectés par le VIH par rapport de la culture

Paramètres	Estimation	Intervalle de confiance à 95 %
Sensibilité (%)	83,33	64,15- 93,32
Spécificité (%)	65,38	46,22- 80,59
Valeur prédictive positive (%)	68,97	50,77- 82,72
Valeur prédictive négative (%)	80,95	60-92,33
Exactitude du diagnostic (%)	74	60,45- 84,13
Diagnostic du rapport de cotes	9,44	2,46 - 36,20
coefficient kappa de Cohen (non pondéré)	0,48	0,21- 0,75

La sensibilité a été de 83,33 % avec un IC à 95 % [64,15- 93,32]. Le coefficient Kappa de Cohen 0,48 avec un IC à 95 % [0,21 - 0,75].

Tableau IX : Performance de la microscopie chez les patients infectés par le VIH par rapport à la culture

Microscopie	Culture		Total
	Positive	Négative	
Positif	23	9	32
Négatif	1	17	18
Total	24	26	50

Les résultats **discordants** étaient dans **10** échantillons soit 20 %, dont 9 détectés par la microscopie et 1 par le test Xpert MTB/RIF.

Tableau X : Indicateurs de la performance de la microscopie chez les patients infectés par le VIH par rapport à la culture.

Paramètre	Estimation	Intervalle de confiance à 95%
Sensibilité (%)	95,83	79,76- 99,26
Spécificité (%)	65,38	46,22- 80,159
Valeur prédictive positive (%)	71,88	54,63- 84,44
Valeur prédictive négative (%)	94,44	74,24-99,01
Exactitude du diagnostic (%)	80	66,96- 88,76
Diagnostic du rapport de cotes	43,44	5,01 - 376,40
coefficient kappa de Cohen (non pondéré)	0,60	0,34 - 0,86

La sensibilité a été de 95,83 % avec un IC à 95 % [79,76- 99,26], la valeur prédictive négative 94,44 % et le coefficient Kappa de Cohen 0,60 avec un IC à 95 % [0,34 - 0,86].

Tableau XI : Performance du test Xpert MTB/RIF chez les patients infectés par le VIH par rapport à la microscopie

Xpert MTB/RIF	Microscopie		Total
	Positive	Négative	
Positif	25	4	29
Négatif	7	14	21
Total	32	18	50

Les résultats **discordants** ont été observés dans **11** échantillons soit 22 %, dont 4 détectés par la microscopie et 7 par le test Xpert MTB/RIF.

Tableau XII : Indicateurs de la performance du test Xpert MTB/RIF chez les patients infectés par le VIH par rapport à la microscopie.

Paramètre	Estimation	Intervalle de confiance à 95%
Sensibilité (%)	78,13	61,61- 88,98
Spécificité (%)	77,78	54- 78,91
Valeur prédictive positive (%)	86,21	69,44- 94,50
Valeur prédictive négative (%)	66,67	45,37-82,51
Exactitude du diagnostic (%)	78	64,76- 87,25
Diagnostic du rapport de cotes	12,50	3,10 - 50,28
coefficient kappa de Cohen (non pondéré)	0,53	0,26 - 0,81

La sensibilité a été de 78,13 % avec un IC à 95 % [61,61- 88,98], la valeur prédictive positive 86,21 % avec un IC à 95 % [69,44- 94,50] et le coefficient Kappa de Cohen 0,53 avec un IC à 95 % [0,26 - 0,81].

Tableau XIII : Performance du test Xpert MTB/RIF chez les patients non infectés par le VIH par rapport à la culture.

Xpert MTB/RIF	Culture		Total
	Positive	Négative	
Positif	117	61	178
Négatif	21	67	88
Total	138	128	266

Les vrais positifs ont été trouvés dans 117 échantillons soit 43,98 % (MTB détecté à la fois par la culture et le test Xpert MTB/RIF). Les résultats **discordants** ont été de 30,82 % (82/266).

Tableau XIV : Indicateurs de la performance du test Xpert MTB/RIF chez les patients non infectés par le VIH par rapport à la culture.

Paramètres	Estimation	Intervalle de confiance à 95%
Sensibilité (%)	84,78	77,8- 89,83
Spécificité (%)	52,34	43,75- 60,80
Valeur prédictive positive (%)	65,73	58,49- 72,30
Valeur prédictive négative (%)	76,14	66,26-83,83
Exactitude du diagnostic (%)	69,17	63,38- 74,42
Diagnostic du rapport de cotes	6,11	3,42- 10,93
coefficient kappa de Cohen (non pondéré)	0,37	0,26 - 0,46

La sensibilité a été de 78,13 % avec un IC à 95 % [61,61- 88,98], la valeur prédictive positive 86,21 % avec un IC à 95 % [69,44- 94,50] et le coefficient Kappa de Cohen 0,53 avec un IC à 95 % [0,26 - 0,81].

Tableau XV : Performance de la microscopie chez les patients non infectés par le VIH par rapport à la culture

Microscopie	Culture		Total
	Positive	Négative	
Positif	108	58	166
Négatif	30	70	100
Total	138	128	266

Les résultats **discordants** ont été observés dans 33,08 % (88/266) avec 70 cas de vrais négatifs soit 26,31 %.

Tableau XVI : Indicateurs de la performance de la microscopie chez les patients non infectés par le VIH par rapport à la microscopie.

Paramètre	Estimation	Intervalle de confiance à 95%
Sensibilité (%)	78,26	70,66- 84,33
Spécificité (%)	54,69	46,05- 63,05
Valeur prédictive positive (%)	65,06	57,54- 71,90
Valeur prédictive négative (%)	70	60,41-78,11
Exactitude du diagnostic (%)	66,92	61,06- 72,30
Diagnostic du rapport de cotes	4,34	2,54 - 7,40
coefficient kappa de Cohen (non pondéré)	0,33	0,21 - 0,44

La sensibilité a été de 78,26 % avec un IC à 95 % [70,66- 84,33].

Tableau XVII : Performance du test Xpert MTB/RIF chez les patients non infectés par le VIH par rapport à la microscopie

Xpert MTB/RIF	Microscopie		Total
	Positive	Négative	
Positif	146	32	178
Négatif	20	68	88
Total	166	100	266

Les résultats **discordants** ont été observés dans 19,54 % (52/266).

Tableau XVIII : Indicateurs de la performance du test Xpert MTB/RIF chez les patients non infectés par le VIH par rapport à la microscopie.

Paramètre	Estimation	Intervalle de confiance à 95%
Sensibilité (%)	87,95	82,12- 92,06
Spécificité (%)	68	58,34- 76,33
Valeur prédictive positive (%)	82,02	75,72- 86,97
Valeur prédictive négative (%)	77,27	67,49-84,78
Exactitude du diagnostic (%)	80,45	75,27- 84,77
Diagnostic du rapport de cotes	15,51	8,27 - 29,08
coefficient kappa de Cohen (non pondéré)	0,57	0,45 - 0,69

La sensibilité a été de 87,95 % avec un IC à 95 % [82,12- 92,06], la valeur prédictive positive 82,02 % avec un IC à 95 % [75,72- 86,97].

Tableau XIX : Performance du test Xpert MTB/RIF chez les enfants en fonction de la culture.

Xpert MTB/RIF	Culture		Total
	Positive	Négative	
Positif	11	4	15
Négatif	7	55	62
Total	18	59	77

Les vrais négatifs ont été trouvés dans 55 échantillons soit 71,42 % (MTB non détecté à la fois par la culture et le test Xpert MTB/RIF). Les résultats **discordants** ont été observés dans 14,28 % (11/77).

Tableau XX : Indicateurs de la performance du test Xpert MTB/RIF chez les enfants en fonction de la culture

Paramètre	Estimation	Intervalle de confiance à 95%
Sensibilité (%)	61,11	38,62- 79,70
Spécificité (%)	93,22	83,82- 97,33
Valeur prédictive positive (%)	73,33	48,05- 89,10
Valeur prédictive négative (%)	88,71	78,48-94,42
Exactitude du diagnostic (%)	85,71	76,20- 91,83
Diagnostic du rapport de cotes	21,61	5,38 – 86,63
coefficient kappa de Cohen (non pondéré)	0,57	0,35 - 0,79

La spécificité a été de 93,22 % avec un IC à 95 % [83,82- 97,33],] et le coefficient Kappa de Cohen 0,57 avec un IC à 95 % [0,35 - 0,79].

Tableau XXI : Performance de la microscopie chez les enfants en fonction de la culture

Microscopie	Culture		Total
	Positive	Négative	
Positif	14	11	25
Négatif	4	48	52
Total	18	59	77

Les résultats **discordants** ont été observés dans 19,48 % (15/77).

Tableau XXII : Indicateurs de la performance de la microscopie chez les enfants en de la culture

Paramètre	Estimation	Intervalle de confiance à 95%
Sensibilité (%)	77,78	54,78 - 91
Spécificité (%)	81,36	69,62 - 89,26
Valeur prédictive positive (%)	56	37,07 - 73,33
Valeur prédictive négative (%)	92,31	81,83 - 96,97
Exactitude du diagnostic (%)	80,52	70,31 - 87,82
Diagnostic du rapport de cotes	15,27	4,20 - 55,48
coefficient kappa de Cohen (non pondéré)	0,52	0,30 - 0,73

La valeur prédictive négative a été de 92,31 % avec un IC à 95 % [81,83 - 96,97], et le coefficient Kappa de Cohen 0,52 avec un IC à 95 % [0,30 - 0,73].

Tableau XXIII : Performance du test Xpert MTB/RIF chez les enfants en fonction de la microscopie

Xpert MTB/RIF	Microscopie		Total
	Positive	Négative	
Positif	13	2	15
Négatif	12	50	62
Total	25	52	77

Les vrais négatifs ont été trouvés dans 50 échantillons soit 64,93 % avec des résultats **discordants** dans 18,18 % (14/77) des cas.

Tableau XXIV : Indicateurs de la performance du test Xpert MTB/RIF chez les enfants en fonction de la microscopie.

Paramètres	Estimation	Intervalle de confiance à 95 %
Sensibilité (%)	52	33,50 - 69,97
Spécificité (%)	96,15	87,02 - 98,94
Valeur prédictive positive (%)	86,67	62,12- 96,26
Valeur prédictive négative (%)	80,65	69,15 - 88,57
Exactitude du diagnostic (%)	81,82	71,76 - 88,85
Diagnostic du rapport de cotes	27,08	5,37 - 136,40
coefficient kappa de Cohen (non pondéré)	0,53	0,32 - 0,74

La spécificité a été de 96,15 % avec un IC à 95 % [87,02 - 98,94], et le coefficient Kappa de Cohen 0,53 avec un IC à 95 % [0,32 - 0,74].

Tableau XXV : Comparaison des performances du test Xpert MTB/RIF et la microscopie en fonction de la culture de tous les échantillons et des deux sous-groupes (PV/VIH, enfants).

	Xpert MTB/RIF	Microscopie
Tous les échantillons		
Sensibilité %	85,86	81,31
Spécificité %	52,63	55,26
VPP %	65,38	65,45
VPN %	78,13	73,94
Performance chez les patients infectés par le VIH		
Sensibilité %	83,33	95,85
Spécificité %	65,38	65,38
VPP %	68,97	71,88
VPN %	80,95	94,44
Performance chez les patients non infectés par le VIH		
Sensibilité %	84,78	78,26
Spécificité %	52,34	54,69
VPP %	65,73	65,06
VPN %	76,14	70
Performance chez les enfants		
Sensibilité %	61,11	77,78
Spécificité %	93,22	81,36
VPP %	73,33	56
VPN %	88,71	92,31

La spécificité du test Xpert MTB/RIF a été bonne chez les enfants avec 93,22 %.

Tableau XXVI : Analyse des forces et faiblesses du test Xpert MTB/RIF, la microscopie et la culture

	Forces	Faiblesses
Xpert MTB/RIF	Plus sensible +/-10 BAAR/ml, délai d'obtention du résultat moins de 2 heures, renseigne en même temps la susceptibilité de la rifampicine, ne demande pas d'infrastructure sophistiquée, d'utilisation facile par du personnel peu qualifié et augmente le dépistage des cas de tuberculose.	coût plus cher que la microscopie, demande une alimentation électrique stable→ non applicable dans les zones rurales, avec un risque de contamination élevé au cours du vortex. Détecte l'ADN de bacilles viables et non viables, n'est pas adaptés pour le suivi des patients au cours de leur traitement.
Culture	Détecte les MTB typiques et atypiques avec antibiogramme complet (MTB-MR) →traitement efficace du patient Plus sensible que la microscopie (+/-100 BAAR/ml milieu solide et +/-10 milieu liquide avec Bon test de diagnostic (gold standard)	Contamination très rapide, délai d'obtention du résultat en 42 jours, demande un laboratoire p3, personnel qualifié, et coût plus élevé.
Microscopie	délai d'obtention du résultat moins de 2 heures, réalisable dans un laboratoire p2, coût moins cher que les 2 autres techniques et moins de contamination.	moins sensible > 5000 BAAR/ml, détecte des MTB vivantes et mortes et dépiste moins que le test Xpert MTB/RIF

7. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

La TB reste toujours un problème de santé publique dans les zones d'endémie comme le Mali. Un des défis majeurs dans la lutte contre la TB reste le sous diagnostic et la rapidité de l'initiation au traitement. Ainsi nous avons réalisé une étude rétro et prospective entre avril et août 2019 au laboratoire P3 de tuberculose et des fièvres hémorragiques de l'UCRC pour évaluer la performance du test Xpert MTB/RIF dans le diagnostic de la TB au Mali. Bien vrai que l'UCRC n'est pas un CDT du PNLT, mais une structure de référence pour le diagnostic des cas compliqués et/ou en cas de suspicion de la résistance aux médicaments antituberculeux. En plus, l'UCRC mène des études sur la TB en collaboration avec les CsRéf. et les CHU de Bamako.

Trois cent quatre-vingt-huit échantillons prélevés chez 388 patients ont été examinés par la microscopie, le test Xpert MTB/RIF et la culture. Il y a eu plus d'hommes 68,60 % contre 31,40 % de femmes avec un sex-ratio (masculin/féminin) de 2, 18. Cette observation est en conformité avec les données de Creswell *et al* au Népal en 2015 qui trouvaient une prédominance du sexe masculin (19) et de Ba Diallo *et al.* en 2015 à Dakar (20). En plus toutes les études conduites dans le laboratoire UCRC sur la TB ont montré cette prédominance du sexe masculin au Mali. Diarra *et al.* en 2018 au Mali trouve 72,5 % de prédominance masculine de tuberculose pulmonaire (21). Toloba *et al.* au Mali en 2016 trouve également 69 % de tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire de prédominance masculine (22). L'âge moyen a été 29,75 ans +/- 16,17 avec des extrêmes allant de 03 mois à 75 ans. La tranche d'âge la plus représentée a été celle comprise entre 30- 44 ans avec 38,10 %. Cette tranche d'âge concorde avec les données de la littérature où la TB est plus fréquente chez les populations d'âge adulte en activité physique dans les zones d'endémie (10).

La tranche d'âge 0-14 ans a été la plus touchée par le VIH avec 25,97 %. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les enfants de cette étude ont été recrutés au service de pédiatrie du CHU G Toure, qui est un centre de référence VIH pédiatrique.

Dans notre population d'étude, 81,44 % ont bénéficié du dépistage du VIH et la fréquence a été de 15,82 % (50/316). Parmi ces patients infectés par le VIH, la majorité 58 % (29/50) était positive au test Xpert MTB/RIF avec 24,13% de résistance à la rifampicine. Cette bonne performance montre bien que le test Xpert MTB/RIF doit être utilisé dans la co-infection VIH/TB comme l'a recommandé l'OMS (5). Par contre Lupande *et al.* en 2013 au Congo trouvent 20,8 % de résistance à la rifampicine, et une positivité significativement plus élevée pour le test Xpert MTB / RIF que la coloration de ZN spécifiquement chez les séropositifs au VIH (13). D'après l'OMS, sur les 10 millions de nouveaux cas estimés de tuberculose dans le monde, 9 % sont co-infectés par le VIH (9). Dans notre étude, les résultats de la performance du test Xpert MTB/RIF par rapport à la microscopie ont montré une sensibilité à 83,08 % avec un IC à 95 % [78,05 % - 87,15 %], une spécificité à 76,56 % avec un IC à 95 % [68,52- 83,06 %], les VPP, et VPN respectivement à 87,8 % [83,12-91,32] et 69,01 % [60,99- 76,04]. Une assez bonne concordance entre le test Xpert MTB/RIF et la microscopie avec un kappa égal à 0,58 [0,48 – 0,67]. L'exactitude 80,93% avec un IC à 95% [76,72- 84,53%] et une discordance de résultats a été notée dans 19,07% des cas (74/388).

Ces résultats sont différents de ceux rapportés par Schünemann et *al.* en 2011 à Genève qui trouvent une sensibilité du test Xpert MTB/RIF (chez les patients à frottis négatif) de 72,5 %, une spécificité de 99% dans des échantillons d'expectorations (5). Ba Diallo et *al.* en 2015 à Dakar trouvent dans des échantillons extra-pulmonaires une sensibilité et une spécificité satisfaisantes du test Xpert MTB/RIF à 94,74 % et 97,95 % respectivement avec 95 % d'IC [92,86-96,61], [96,75-99,14] et des VPP et VPN à 84,38 % [81,32-87,43] et 99,38 % [98,71- 100,04] et pour la microscopie 43,86 % et 98,36 % respectivement pour la sensibilité et la spécificité(19). La performance du test Xpert MTB/RIF par rapport à la culture a montré une sensibilité à 85,86 % avec un IC à 95 % [80,32- 90,03] une spécificité faible à 52,63 % avec un IC à 95% [45,55- 59,61], des VPP, et des VPN respectivement à 65,38 % [59,42- 70,91] et 78,13 % [70,20-84,41] une concordance (kappa) entre la culture et le test Xpert MTB/RIF avec un à 0,38 [0,29 - 0,48]. L'exactitude à 69,59 % avec un IC à 95 % [64,84- 73,95] et la discordance de résultats a été observée dans 30,41 % (118/388) qui pourra être due à des mycobactéries atypiques que le test Xpert MTB/RIF ne peut pas détecter. Ces résultats sont différents de ceux rapportés par Schünemann et *al.* en 2011 à Genève qui trouvent une sensibilité de 92,2 %, une spécificité de 99 % une exactitude de 91 %. Les VPP, et VPN ont été respectivement de 92,2 % et 98,7 % pour une prévalence de 20 % (5). Billard-Pomares et *al.* en 2017 en France trouvaient dans leur étude sur des échantillons d'origine extra-pulmonaire, une sensibilité, une spécificité et des VPP et VPN respectivement à 71 %, 91 % , 75 % et 90 % (22).

Par contre, les indicateurs de la performance de la microscopie par rapport à la culture (gold standard) ont montré dans notre étude, une sensibilité à 81,31 % avec un IC à 95 % [75,31- 86,13], une spécificité faible à 55,26 % avec un IC à 95 % [48,16- 62,16], VPP, et VPN respectivement à 65,45 % [59,31- 71,11] et 73,94 % [66,16-80,46]. La concordance entre la microscopie et la culture a été 0,37 [0,27 - 0,46]. L'exactitude a été 68,56 % avec un IC à 95% [63,77- 72,98] et la discordance de résultats observée dans 31,44 % (112/388). Cependant, la différence entre la sensibilité du test Xpert MTB/RIF et celle de la microscopie à l'auramine n'est pas maximale. Enfin, l'utilisation du Xpert MTB/RIF a permis de détecter les mycobactéries dans 260 échantillons dont 56,15 % sensibles et 43, 85 % résistants à la rifampicine. Ce test est un bon marqueur de la prédiction de la TB-MR.

Les indicateurs de la performance du test Xpert MTB/RIF chez les PVVIH ont été inférieurs à ceux de la microscopie. Contrairement Schünemann et *al.* en 2011 à Genève trouve dans leur étude que la co-infection avec le VIH a sensiblement diminué la sensibilité des analyses au microscope (à 47 %), mais n'a pas eu d'effets notables sur les résultats du test Xpert MTB/RIF. Pour la détection de la résistance à la rifampicine, la sensibilité a été de 95,1 % et la spécificité de 98,4 % (5) .

Dans notre étude, la spécificité du test Xpert MTB/RIF a été bonne chez les enfants avec 93,44 %. Ce qui montre que nous pouvons bien l'utiliser comme test de diagnostic chez les enfants comme aussi recommandé par l'OMS.

Analyse des forces et faiblesses du test Xpert MTB/RIF par rapport à la culture et la microscopie.

L'utilisation du test Xpert MTB/RIF permet d'augmenter la chance de retrouver les BAAR dans un échantillon donné. En plus, du fait que le test permet de faire la susceptibilité à la rifampicine cela permettra de surveiller une épidémie de TB-MR dans le pays.

Certes les dépenses de fonctionnement du système Xpert MTB/RIF sont plus élevées que la microscopie, mais inférieures à celles de la culture. L'importance du test Xpert MTB/RIF est qu'il joue d'une part le rôle de la microscopie en faisant le dépistage et d'autre part de la culture en faisant le diagnostic et l'identification du MTB. L'investissement initial pour l'unité Xpert MTB/RIF de GeneXpert® (US \$17 000 par unité de quatre modules avec ordinateur de bureau ou US \$17 500 par unité de quatre modules avec ordinateur portable) est nettement plus élevé que pour la microscopie (environ US \$1500 par microscope) mais bien inférieur à celui pour la culture et les tests de pharmaco-sensibilité classiques (jusqu'à US \$1,4 million par nouveau laboratoire ou jusqu'à US \$300 000 pour un laboratoire déjà installé, compte tenu du besoin d'équipement et d'infrastructures complètes pour la sécurité biologique nécessaire aux méthodes classiques d'essai) (5).

Forces et limites de l'étude

Notre étude est l'une des rares qui a évalué la performance du test Xpert MTB/RIF dans le diagnostic de la TB au Mali. Elle a montré une sensibilité du test Xpert MTB/RIF proche de la microscopie. C'est une machine avec une grande sensibilité, qui couplée à sa vitesse, sa simplicité et sa mise en évidence de la résistance à la rifampicine font de cette technique un outil très utile pour le diagnostic de la TB. Elle réduit le délai de diagnostic, d'où la réduction du délai de la mise sous traitement. Le test Xpert MTB/RIF est disponible pour aider au diagnostic de la tuberculose pédiatrique particulièrement difficile à diagnostiquer (les enfants ne savent pas expectorer), et les patients vivant avec le VIH (9).

Malgré ces résultats encourageants, les limites de cette étude pourraient être :

- manque d'analyse du coût-efficacité entre la culture, la microscopie et le test Xpert MTB/RIF pour voir leur impact sur la santé publique.
- absence de comparaison entre les performances dans la TB pulmonaire et extra-pulmonaire.

8. CONCLUSION-RECOMMANDATIONS

8.1 Conclusion

La présente étude confirme une bonne sensibilité du test Xpert MTB/RIF qui nous permet de l'admettre comme un bon test de dépistage. Au point de vue spécificité, nous pouvons recommander le Xpert MTB/RIF comme un bon test diagnostic chez les enfants. Nous avons trouvé une assez bonne concordance entre le test Xpert MTB/RIF, la microscopie après centrifugation et la culture dans la détection de la TB.

L'utilisation du test Xpert MTB/RIF permet d'augmenter le taux de diagnostic et elle pourra remplacer la microscopie conventionnelle dans les jours à venir.

8.2. Recommandations

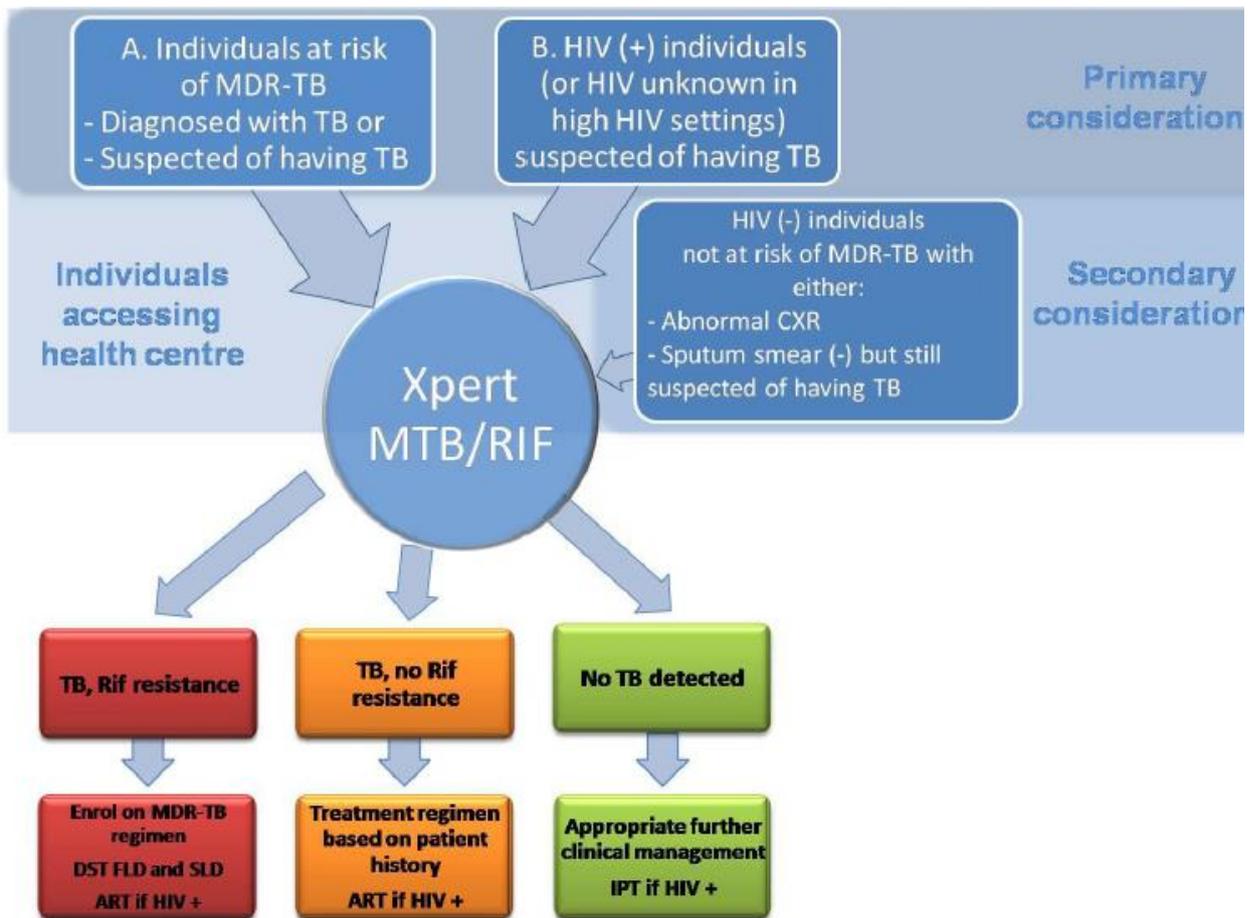
Cette étude a montré que le test Xpert MTB/RIF a une performance au moins égale à celle de la microscopie améliorée utilisée à l'UCRC pour le diagnostic de la TB. A l'issue de ce constat, nous recommandons :

- Intensifier et généraliser l'utilisation de l'automate GeneXpert® dans les CsRéf.
- Continuer l'utilisation de la technique Xpert MTB/RIF dans le diagnostic de la TB chez les enfants et les patients infectés par le VIH.

Références

1. Aubry P, Gaüzère B-A. Tuberculose : Actualités 2018 [Internet]. 2019 [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: http://medecinetropicale.free.fr/cours/tuberculose_sida.pdf
2. Agency K. Rapport mondial sur la tuberculose 2018 [Internet]. Fares. [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.fares.be/fr/actualites/84/>
3. Tuberculose [Internet]. [cité 1 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
4. WHO | Global tuberculosis report 2018 [Internet]. [cité 27 juin 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
5. Mise en oeuvre rapide du test diagnostique Xpert MTB/RIF Guide technique et opérationnel Considérations pratiques [Internet]. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 2011 [cité 8 févr 2019]. 44 p. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78138/9789242501568_fre.pdf;jsessionid=6004A0A3C20A98FEB4F4E16C386F76C1?sequence=1
6. OMS | Tuberculose: profils de pays [Internet]. WHO. [cité 27 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/fr/>
7. TB document_fr.pdf 2018.pdf - Recherche Google [Internet]. [cité 27 juin 2019]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=TB+document_fr.pdf+2018.pdf&oq=TB+document_fr.pdf+2018.pdf&aqs=chrome..69i57j33j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8
8. Ait-Khaled N, Enarson D. TUBERCULOSE Manuel pour les Etudiants en Medecine. :149.
9. tuberculose_sida.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: http://medecinetropicale.free.fr/cours/tuberculose_sida.pdf
10. RAPPORT ANNUEL PNLT 2017_MALI.Pdf - Recherche Google [Internet]. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=RAPPORT+ANNUEL+PNLT+2017_MALI.Pdf&oq=RAPPORT+ANNUEL+PNLT+2017_MALI.Pdf&aqs=chrome..69i57j33.150536j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8
11. tuberculose P. LEOPHONTE - Recherche Google [Internet]. [cité 27 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=tuberculose+P.+LEOPHONTE&oq=tuberculose+P.+LEOPHONTE&aqs=chrome..69i57j33.168160j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
12. L'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine - EM[consulte [Internet]. [cité 28 août 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/143748>
13. Lupande D, Kaishusha D, Mihigo C, Itongwa M, Yenga G, Katchunga P. GeneXpert MTB/RIF dans le dépistage de la tuberculose pulmonaire à l'Hôpital Provincial Général de Référence de Bukavu, à l'Est de la République Démocratique du Congo: quelles leçons tirées après 10 mois d'utilisation? Pan Afr Med J [Internet]. 8 août 2017 [cité 27 oct 2018];27. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5660310/>
14. Toure NO, Thiam K, Wayzani M, Dia Kane Y, Mbaye FBR, Cissé MF, et al. Utilisation du genexpert dans le diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire (TEP) au CHNU de Fann de Dakar. Rev Mal Respir [Internet]. 1 janv 2017 [cité 15 mars 2019];34:A214. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842516307434>
15. schéma thérapeutique tuberculose - Recherche Google [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=sch%C3%A9ma+therapeutique+tuberculose&oq=sch%C3%A9ma+therapeutique+tuberculose&aqs=chrome..69i57j0l4.17843j1j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
16. Azmi Mohd Tamil. 9. Calculate samplesize for diagnostic study [Internet]. Santé & Médecine présenté à; 02:28:22 UTC [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: <https://fr.slideshare.net/drtamil/9-calculate-samplesize-for-diagnostic-study>

17. Tuberculosis drug resistance in Bamako, Mali, from 2006 to 2014.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur:
<http://researchonline.lshtm.ac.uk/4652045/1/Tuberculosis%20drug%20resistance%20in%20Bamako%2C%20Mali%2C%20from%202006%20to%202014.pdf>
18. Brown III JW. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. JAMA J Am Med Assoc [Internet]. 7 oct 1998 [cité 2 août 2019];280(13):1200-a-1200. Disponible sur: <http://jama.ama-assn.org/cgi/doi/10.1001/jama.280.13.1200-a>
19. Ba Diallo A, Abdoukader I, Camara M, Lo S, Ossoga G, Mbow M, et al. Performance du GeneXpert MTB/RIF® dans le diagnostic de la tuberculose extra-pulmonaire à Dakar: 2010-2015. Pan Afr Med J. 2 nov 2016;25.
20. Diarra B, Kone M, Togo ACG, Sarro Y dit S, Cisse AB, Somboro A, et al. Mycobacterium africanum (Lineage 6) shows slower sputum smear conversion on tuberculosis treatment than Mycobacterium tuberculosis (Lineage 4) in Bamako, Mali. PLOS ONE [Internet]. 12 déc 2018 [cité 27 août 2019];13(12):e0208603. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0208603>
21. Toloba Y, Cissé AB, Soumaré D, Ouattara K, Kanouté T, Koné D, et al. Apport du GeneXpert dans le diagnostic de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine au Mali après 22 mois d'acquisition. Rev Mal Respir [Internet]. 1 janv 2017 [cité 27 août 2019];34:A216-7. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842516307501>
22. Billard-pomares T, Cruaud P, Lo S, Méchaï F, Addane A, Zahar J-R, et al. Performance de la PCR GeneXpert MTB/RIF dans le diagnostic des tuberculoses extrapulmonaires ? Médecine Mal Infect [Internet]. 1 juin 2018 [cité 23 juill 2019];48(4, Supplement):S116-7. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X18304876>



(TRANSLATION OF FIGURE 1)

Figure 1. Sélection des sujets à tester avec le système Xpert MTB/RIF sur la base de l'évaluation du risque

<p>A. Sujets ayant un risque de tuberculose MR – diagnostiqués comme ayant la tuberculose ou – présomption de tuberculose</p>	<p>B. Sujets séropositifs pour le VIH (ou de statut inconnu dans les situations de forte prévalence du VIH) chez qui on suspecte une tuberculose</p>	<p>Considérations principales</p>
<p>Personnes venant au centre de santé</p>	<p>Sujets séronégatifs n'ayant pas un risque de tuberculose MR et qui ont soit : – une radiographie pulmonaire anormale – un frottis négatif mais chez qui l'on suspecte tout de même une tuberculose</p>	<p>Considérations secondaires</p>
Xpert MTB/RIF		
<p>Tuberculose, résistance à la RIF Enregistrer pour schéma thérapeutique contre la tuberculose MR Tests de pharmacosensibilité, médicaments de première et deuxième intentions ARV si VIH+</p>	<p>Tuberculose, sensible à la RIF Schéma thérapeutique sur la base des antécédents du patient ARV si VIH+</p>	<p>Pas de tuberculose détectée Prise en charge clinique ultérieure adaptée au cas TPI si VIH +</p>

Source : Mise en œuvre rapide du test diagnostique Xpert MTB/RIF Guide technique et opérationnel considérations pratiques (5)