

Évaluation du bénéfice apporté par des examens complémentaires pour le diagnostic de la tuberculose chez des patients infectés par le VIH mis sous ARV à Niamey, Niger

Evaluation of the benefit of different complementary exams in the search for a TB diagnosis algorithm for HIV patients put on ART in Niamey, Niger

E. Ouedraogo · G. Lurton · S. Mohamadou · I. Dillé · I. Diallo · S. Mamadou · E. Adehossi · Y. Hanki · O. Tchouso · M. Arzika · O. Gazeré · F. Amadou · N. Illo · Y. Abdourahmane · M. Idé · Z. Alhousseini · F. Lamontagne · C. Deze · E. D'Ortenzio · S. Diallo

Reçu le 28 juillet 2015 ; accepté le 30 juin 2016
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2016

Résumé Au Niger, le dépistage de la tuberculose (TB) chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) est non systématique, et le recours aux examens complémentaires est très souvent limité. L'objectif de cette recherche est d'évaluer la performance et le rapport coût/bénéfice de différentes stratégies de dépistage paraclinique de la TB chez les patients adultes vivant avec le VIH, en utilisant les examens disponibles en routine pour les patients pris en charge à Niamey. Il s'agit d'une étude interventionnelle prospective multicentrique réalisée à Niamey entre 2010 et 2013. La TB a été recherchée chez les PVVIH nouvellement diagnostiquées, avant mise sous antirétroviraux (ARV), en effectuant systématiquement : un examen des crachats par coloration de Ziehl-Nielsen (ZN) et par microscopie à fluorescence (MIF), une mise en culture des crachats, une radiographie pulmonaire (RxP) et une échographie abdominale. La performance de ces différents tests a été calculée en utilisant la culture comme *gold standard*. Les différents examens ont

ensuite été combinés en différents algorithmes. Le coût/efficacité de différents algorithmes a été évalué en calculant l'argent dépensé pour éviter qu'un patient mis sous ARV au cours de l'année ne meure de la TB. Entre novembre 2010 et novembre 2012, 509 PVVIH ont été incluses. La TB a été diagnostiquée chez 78 patients (15,3 %), dont 35 formes pulmonaires, 24 ganglionnaires et 19 multifocales. La sensibilité des algorithmes évalués varie entre 0,35 et 0,85. La spécificité varie entre 0,85 et 0,97. L'algorithme le plus coût/efficace était celui associant MIF et RxP. Nous recommandons la réalisation systématique et gratuite d'un examen direct des crachats par MIF et d'une RxP pour le dépistage de la TB chez les PVVIH nouvellement diagnostiquées au Niger.

Mots clés Tuberculose · VIH · Diagnostic · Dépistage · Microscopie à fluorescence · Radiographie pulmonaire · Échographie abdominale · Coût/efficacité · Hôpital · Niamey · Niger · Afrique intertropicale

E. Ouedraogo (✉) · S. Mohamadou · I. Diallo · S. Diallo
Solthis, Niamey, Niger
e-mail : emmanuel.ouedraogo@solthis.org

G. Lurton · F. Lamontagne · C. Deze · E. D'Ortenzio
Solthis, 75013 Paris, France

I. Dillé · S. Mamadou · E. Adehossi · Y. Hanki · O. Tchouso · M. Arzika · O. Gazeré · F. Amadou · N. Illo · Y. Abdourahmane · M. Idé
Ministère de la Santé publique du Niger, Niger

S. Mamadou · E. Adehossi
Université de Niamey, Niger

Z. Alhousseini
Coordination intersectorielle de lutte contre les IST/VIH/sida de Niamey, Niger

Abstract In Niger, the tuberculosis (TB) screening among people living with human immunodeficiency virus (HIV) (PLHIV) is nonsystematic and the use of additional tests is very often limited. The objective of this research is to evaluate the performance and the cost-effectiveness of various paraclinical testing strategies of TB among adult patients with HIV, using available tests in routine for patients cared in Niamey. This is a multicentric prospective intervention study performed in Niamey between 2010 and 2013. TB screening has been sought in newly diagnosed PLHIV, before ART treatment, performing consistently: a sputum examination by MZN (Ziehl-Nielsen staining) and microscopy fluorescence (MIF), chest radiography (CR), and abdominal ultrasound. The performance of these different tests

was calculated using sputum culture as a gold standard. The various examinations were then combined in different algorithms. The cost-effectiveness of different algorithms was assessed by calculating the money needed to prevent a patient, put on ART, dying of TB. Between November 2010 and November 2012, 509 PLHIV were included. TB was diagnosed in 78 patients (15.3%), including 35 pulmonary forms, 24 ganglion, and 19 multifocal. The sensitivity of the evaluated algorithms varied between 0.35 and 0.85. The specificity ranged from 0.85 to 0.97. The most cost-effective algorithm was the one involving MIF and CR. We recommend implementing a systematic and free direct examination of sputum by MIF and a CR for the detection of TB among newly diagnosed PLHIV in Niger.

Keywords Tuberculosis · HIV · Diagnostic · Screening · Fluorescence microscopy · Chest X-ray · Abdominal ultrasound · Cost-effectiveness · Hospital · Niamey · Niger · Sub-Saharan Africa

Introduction

La tuberculose (TB) demeure la première infection opportuniste et la première cause de mortalité chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) [4,15,16]. En 2012, 1,1 million de nouveaux cas de TB ont été diagnostiqués chez des PVVIH, 75 % vivant en Afrique [1,17]. Près de 20 % des décès parmi les PVVIH sont dus à la TB [4,16,26]. Les PVVIH infectées par le bacille tuberculeux multiplient par 30 le risque de développer une TB évolutive par rapport aux personnes non infectées par le VIH [4,14].

Sa présentation atypique chez les PVVIH rend les examens de diagnostic habituels peu performants [4,5,9]. Les moyens investis dans la recherche et la prise en charge (PEC) de la co-infection sont très insuffisants face à cette épidémie qui touche essentiellement les populations les plus pauvres [14,27].

Au Niger, l'incidence de la TB est de 104/100 000 personnes-année, plaçant le pays parmi ceux à forte prévalence dans le monde et en position intermédiaire en Afrique subsaharienne [17,19]. L'épidémie de VIH est de type concentré, et la prévalence du VIH dans la population générale était estimée à 0,4 % en 2012 [11]. La prévalence du VIH chez les tuberculeux a été évaluée en 2009 au niveau national à 11 % [19].

Les moyens diagnostiques de la TB disponibles à Niamey sont : l'examen direct du frottis d'expectoration ou d'autres liquides biologiques de ponction par coloration de Ziehl-Nielsen (ZN) ; l'examen direct du frottis en fluorescence après coloration à l'auramine ; la culture sur milieu de Löwenstein-Jensen (un seul laboratoire) ; le diagnostic ana-

tomopathologique ; les examens cytologiques et biochimiques des liquides d'épanchement et du liquide céphalorachidien (protéines, glucose) ; l'imagerie médicale, dont la radiographie pulmonaire (RxP) et l'échographie abdomino-pelvienne. Le diagnostic anatomopathologique est peu utilisé. Seuls les frottis ganglionnaires sont lus par un médecin hématologue.

À Niamey, les frottis d'expectorations par ZN étaient jusqu'en 2010 presque exclusivement réalisés au Centre national antituberculeux (CNAT), où la consultation, l'examen des crachats et le traitement antituberculeux sont gratuits. Un dispositif parallèle de contrôle qualité des examens de crachat, la lecture à l'aide d'une microscopie à fluorescence (MIF) après coloration à l'auramine et la culture sur milieu de Löwenstein-Jensen avec antibiogramme pour les cas suspects de résistance, a été progressivement mis en place au Laboratoire national de référence IST/VIH/sida/TB (LNR) à partir de 2010 avec l'appui de la fondation Action Damien. Elle n'est cependant pas disponible en routine pour utilisation clinique. Au moment de l'étude, la RxP n'était pas pratiquée systématiquement pour les patients mis sous ARV, et aucun autre examen diagnostique n'était disponible en routine pour la recherche de la TB.

Le traitement est délivré selon le principe de la stratégie *directly observed therapy* par des centres habilités. En cas de nécessité d'hospitalisation, les sujets à frottis d'expectorations positifs sont isolés dans les services de pneumologie de l'Hôpital national de Niamey et de l'Hôpital national Lamordé. L'ensemble des prescripteurs d'antirétroviraux (ARV) nigériens a bénéficié d'une formation spécifique sur la gestion de la co-infection TB/VIH. Le dépistage et la PEC de la TB chez les patients VIH sont disponibles sur l'ensemble du territoire. Toutefois, du fait de la présentation atypique de la TB chez les PVVIH et des faiblesses du plateau technique médical nigérien, le diagnostic clinique constitue un enjeu plus complexe pour les médecins. Les limites des outils diagnostiques habituels sont connues, sans qu'une alternative adaptée au contexte nigérien soit proposée [20].

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la performance et le rapport coût/bénéfice de différentes stratégies de dépistage de la TB combinant plusieurs méthodes d'examen paracliniques disponibles pour les PVVIH adultes à Niamey. L'objectif secondaire de ce travail était d'informer les décisions de la Coordination intersectorielle de lutte contre le sida (CISLS) quant au financement public d'examen diagnostiques pour les patients VIH.

Un état des lieux des pratiques en cours avant l'intervention a permis de mettre en valeur la non-applicabilité de l'algorithme national de diagnostic de la TB destiné à la population générale pour les patients VIH et la variabilité des pratiques de diagnostic de la TB chez les PVVIH, le plus souvent empiriques. Nous présentons ici les résultats de la

systématisation de l'utilisation d'examens diagnostiques complémentaires, ainsi qu'une évaluation de la performance diagnostique de ces examens dans le contexte nigérien. Enfin, nous présentons différents algorithmes combinant différents examens pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire (TBP) et les évaluons en termes de performance diagnostique et de coût/bénéfice.

Patients et méthode

Population d'étude

Il s'agit d'une étude prospective interventionnelle multicentrique, réalisée de novembre 2010 à juillet 2013 dans cinq sites de PEC de l'infection à VIH de Niamey : centre de traitement ambulatoire (CTA) ; Hôpital national de Niamey (HNN) ; Hôpital national Lamordé (HNL) ; centre hospitalier régional de Niamey (CHRN) et centre associatif de l'ONG « Mieux vivre avec le sida ». Dans chacun de ces sites, toutes les PVVIH remplissant les critères d'inclusion, vues en consultation ou en hospitalisation dans la période d'étude, ont été incluses dans l'étude.

Les critères d'inclusion étaient : PVVIH suivies dans l'un des sites retenus, âge supérieur à 15 ans, taux de CD4 inférieur ou égal à 350/mm³.

Les critères d'exclusion étaient : diagnostic de TB établi avant le dépistage du VIH ; traitement antituberculeux en cours ; traitement ARV en cours ; antécédent de traitement ARV (sauf en cas de prévention de la transmission mère-enfant) et femme enceinte ou allaitante.

Conformément aux normes en vigueur au moment de l'étude, tous les patients inclus étaient référés au CNAT pour un diagnostic de la TB par analyse des crachats par coloration ZN. En plus de cette pratique standard, tous les patients bénéficiaient d'une seconde analyse de crachat par MIF. La RxP a de plus été systématisée pour tous les patients de l'étude, ainsi que l'échographie abdominale. Pour chaque patient inclus, des données sociodémographiques, cliniques et paracliniques ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire spécifique à l'étude, et saisies dans une base de données spécifique.

Validation des examens

Afin d'évaluer la performance des différentes techniques utilisées dans l'étude pour le diagnostic de la TBP, des cultures de crachats ont été réalisées au LNR de Niamey. Cette méthode de la culture a eu lieu au cours de l'étude, et n'a pu être réalisée que pour 245 patients. Les RxP ont été relues par un radiologue spécialisé de l'HNN.

Analyse statistique

Pour chaque examen disposant d'un *gold standard*, la sensibilité et la spécificité ont été calculées. Des algorithmes diagnostiques ont été simulés en combinant les résultats individuels des différents examens. Les performances diagnostiques de ces différents algorithmes ont été calculées similairement aux performances des examens individuels.

Analyse du coût/bénéfice

La perspective adoptée pour cette analyse est celle du système de santé qui ne prend pas en compte les éventuels coûts supportés par le patient, en particulier les coûts de transport entre les différents centres de santé. Le coût total d'une stratégie est défini comme l'addition du coût du dépistage de la TB et du coût du traitement de la TB. Le bénéfice du dépistage de la TB considéré dans l'étude est la réduction de la mortalité chez les patients co-infectés par le VIH et la TB. Ces différents éléments ont été définis comme suit :

- coût du dépistage TB : pour la RxP et l'échographie, le prix payé est le prix « du marché local », équivalent du coût que paiera le programme s'il veut assurer la gratuité de ces examens. Pour le ZN et la MIF, les coûts unitaires trouvés dans la littérature prennent en compte les réactifs et d'autres coûts [6,13,27] ;
- coût du traitement antituberculeux complet, conformément aux recommandations nigériennes : considérant que tous les patients dépistés tuberculeux ont accès au traitement et le prennent correctement, le coût de la PEC d'un patient est estimé à 15 € (7 545 FCFA) ;
- efficacité des traitements : l'efficacité considérée est la réduction du nombre de décès liés à la TB chez les patients séropositifs mis sous traitement antituberculeux. Les données de suivi obtenues au cours de l'étude n'étant pas suffisantes pour l'évaluation de cette mortalité, nous l'avons modélisée à partir de données internationales sur la létalité de la TB [6–8,26,27].

L'ensemble de ces coûts et bénéfices a été estimé sur une période d'une année. Le rapport coût/efficacité de l'algorithme est donc exprimé comme la somme dépensée pour éviter qu'un patient mis sous ARV au cours de l'année ne meure de la TB. Nous utilisons des taux de mortalité différents pour les patients en fonction du fait qu'ils donnent des crachats positifs ou non, et en fonction du fait qu'ils reçoivent ou non des traitements. Nous faisons de plus l'hypothèse qu'un patient dont la TB n'a pas été diagnostiquée au cours de la mise sous traitement ARV ne sera pas diagnostiqué plus tard dans l'année.

Les résultats de chaque algorithme ont été simulés sur une cohorte théorique de 2 000 nouveaux patients suivis pour le VIH, ce qui correspond au nombre de nouvelles inclusions

dans la cohorte VIH nigérienne au moment de l'étude. Les données pour les paramètres de coûts sont issues des données de gestion de l'étude, et de données internationales sur le coût de la PEC de la TB [13].

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R (version 2.13.2).

Considérations éthiques

L'étude a été approuvée par le Comité consultatif national d'éthique du ministère de la Santé publique du Niger. Aucune donnée nominative n'a été recueillie, et l'anonymat a été préservé.

Résultats

Sept cent deux patients ont été inclus dans l'étude, et des données complètes ont pu être obtenues pour 509 d'entre eux. Le Tableau 1 présente la distribution des éléments de diagnostic pour chaque type de TB diagnostiqué par les médecins.

Soixante-dix-huit patients inclus dans l'étude ont été diagnostiqués avec une TB, soit une proportion de 15,3 % (IC 95 % : 12,4–18,8). Parmi eux, 35 ont été diagnostiqués avec une TBP, 24 avec une tuberculose extrapulmonaire (TBEP) et 19 avec une tuberculose multifocale (TBMF), soit des proportions respectivement de 44,9 % (IC 95 % : 33,7–56,5), 30,8 % (IC 95 % : 21,1–42,4) et 24,4 % (IC 95 % : 15,7–35,7).

Un crachat positif a été obtenu pour 40 des 54 TBP ou multifocales, soit dans 74 % (IC 95 % : 60–85) de ces cas. Une RxP évocatrice a été trouvée chez 56 % des patients diagnostiqués pour une TBP et 69 % des patients avec une TBMF. La radiographie apparaît donc comme un élément essentiel du diagnostic de la TBP. De plus, l'échographie a été le seul élément de diagnostic dans 21 des 43 cas de TBEP ou multifocale, soit dans 56 % (IC 95 % : 34–64) des cas. Cet élément diagnostique, non disponible en routine pour les patients au Niger, est donc d'une grande importance dans la pratique pour le diagnostic de la TBP.

Le Tableau 2 présente les caractéristiques principales des populations de l'étude. Elles montrent un état clinique plus dégradé chez les patients tuberculeux que chez les autres patients.

Évaluation de différents algorithmes de dépistage pour la tuberculose pulmonaire

Une culture a pu être réalisée pour 245 patients inclus. Cette culture a permis une évaluation de la performance diagnostique des examens utilisés pour le diagnostic de la TBP. Huit des positifs (35 %) avaient des crachats négatifs selon les techniques usuelles (ZN, MIF). Parmi ces 245 patients, 23 cultures ont donné des résultats positifs.

Afin de proposer le meilleur algorithme possible pour le diagnostic de la TBP, nous avons comparé quatre algorithmes de dépistage de la TBP chez les PVVIH :

- algorithme 1 : ZN seul, le plus proche du *Standard of Care* nigérien au moment de l'étude ;

Tableau 1 Distribution des résultats d'examens par diagnostic retenu / *Distribution of results according to the diagnosis retained.*

	TBP		TBEP		TBMF	
	MIF+	MIF–	MIF+	MIF–	MIF+	MIF–
Radiographie pulmonaire évocatrice						
Échographie évocatrice	3	3	0	2	8	6
Échographie évocatrice	11	3	0	0	1	0
Pas d'échographie	1	1	0	0	0	0
Radiographie pulmonaire non évocatrice						
Échographie évocatrice	0	0	0	20	4	0
Échographie évocatrice	11	1	0	1	0	0
Pas d'échographie	0	0	0	0	0	0
Pas de radiographie évocatrice						
Échographie évocatrice	0	0	0	1	0	0
Échographie évocatrice	0	0	0	0	0	0
Pas d'échographie	1	0	0	0	0	0
Total	27	8	0	24	13	6

TBP : patients diagnostiqués avec une tuberculose pulmonaire ; TBEP : patients diagnostiqués avec une tuberculose extrapulmonaire ; TBMF : patients diagnostiqués avec une tuberculose multifocale ; MIF+ : patients dont la lecture des crachats par microscopie à fluorescence est positive ; MIF– : patients dont la lecture des crachats par microscopie à fluorescence est négative.

- algorithme 2 : ZN + RxP [25], proposant une systématization de la RxP pour les patients mis sous ARV ;
- algorithme 3 : MIF seule, soit une évolution de la méthode de lecture des crachats utilisée en routine ;
- algorithme 4 : MIF + RxP, alliant évolution de la méthode de lecture des crachats et systématization de l'imagerie.

Tableau 2 Caractéristiques de la population d'étude (Niamey, 2010–2013) / <i>Characteristics of the population under study (Niamey, 2010–2013).</i>			
	PVVIH inclus	PVVIH avec TB	PVVIH sans TBTB
	n = 509	n = 78	n = 431
	n (%)	n (%)	n (%)
Démographie			
Âge médian (min–max)/ans	37 (15–73)	38 (20–73)	37 (15–72)
Femmes	284 (56)	42 (54)	242 (56)
Sites de recrutement			
HNN	72 (14)	7 (9)	65 (15)
HNL	37 (7)	6 (8)	31 (7)
CTA	295 (58)	52 (54)	243 (56)
MVS	83 (16)	8 (10)	75 (17)
CHRN	22 (4)	5 (6)	17 (4)
Éléments cliniques			
CD4 médian (min–max)/mm ³	159 (1–350)	153 (1–336)	160 (1–360)
Toux	61 (12)	21 (21)	60 (9)
Fièvre	209 (41)	57 (73)	152 (35)
Maigrissement	143 (29)	47 (55)	104 (24)
Hospitalisation	19 (4)	7 (9)	12 (3)
Issue du traitement			
Décès	23 (5)	7 (9)	16 (4)
Perdus de vue	23 (5)	1 (1)	22 (5)

Pour chacun des algorithmes considérés, un diagnostic a été simulé pour chaque patient en combinant les résultats des différents examens composant l'algorithme. Le diagnostic a été considéré positif si au moins un des deux examens renvoyait un résultat positif. Ce diagnostic a par la suite été comparé au résultat de la culture pour évaluer la performance de l'algorithme.

Performance diagnostique des différents algorithmes

Nous avons constaté (Tableau 3) une faible sensibilité de la lecture des crachats par ZN des cas de TB (48 %). La MIF a une meilleure sensibilité (65 %), ce gain se faisant sans trop grande perte de spécificité (97 à 94 %). La RxP, quant à elle, présente une sensibilité faible (65 %) et une spécificité de l'ordre de 88 %. Il apparaît donc que cette technique ne devrait être utilisée qu'en complément d'un examen d'analyse des crachats, pour améliorer le diagnostic de la TB à crachat négatif. Parmi les TB confirmées à la culture, 35 % avaient des crachats négatifs selon les techniques usuelles (ZN, MIF) et 65 % avaient des crachats positifs. Nous constatons qu'ajoutée à la MIF, la RxP permet d'améliorer assez fortement la sensibilité du dépistage de la TB. Toutefois, cette amélioration se fait au détriment de la spécificité de ces algorithmes, puisque l'algorithme 4 n'a qu'une spécificité de 85 %. Cette perte de spécificité entraîne des surcoûts pour le programme et les patients, qui devront être justifiés par le bénéfice additionnel que l'examen procure.

Analyse coût/efficacité

Pour mieux orienter le choix d'un algorithme de dépistage de la TBP chez les patients VIH, nous avons évalué les coûts et bénéfices de chacun d'entre eux en rapportant chaque algorithme à l'argent dépensé pour éviter qu'un patient mis sous ARV au cours de l'année ne meure de la TB. Le Tableau 4 présente le nombre de décès liés à la TB qui auraient eu lieu dans une cohorte de 2 000 nouveaux patients VIH, en fonction des algorithmes diagnostiques retenus. Il présente aussi le nombre de patients tuberculeux diagnostiqués par chaque stratégie, et

Tableau 3 Performance des quatre algorithmes évalués pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire / <i>Performance of the four algorithms assessed for the diagnosis of tuberculosis.</i>						
	N VP	Sensibilité	IC 95	N VN	Spécificité	IC 96
ZN	11	0,45	0,29–0,67	295	0,97	0,94–0,98
ZN + RxP	15	0,65	0,45–0,81	189	0,875	0,82–0,91
MIF	15	0,65	0,45–0,81	203	0,94	0,9–0,96
MIF + RxP	18	0,78	0,58–0,90	185	0,85	0,82–89

N VP : nombre de patients dont le diagnostic de la tuberculose pulmonaire est validé par la culture ; N VN : nombre de patients dont le diagnostic négatif est confirmé par la culture.

Algorithme	Vraies TB diagnostiquées (n)	TB traitées (n)	TB décédées (n)	Coût total de l'algorithme (FCFA)
ZN	59	119	104	2 906 535
ZN + RxP	127	377	53	13 855 572
MIF	122	242	54	3 837 890
MIF + RxP	150	450	35	14 405 137

le nombre de faux diagnostics positifs, ainsi que le coût de chaque stratégie. En l'absence de tout diagnostic de TB à l'initiation du traitement ARV ou dans l'année qui la suit, nous estimons que 150 PVVIH seraient mortes d'une TBP. L'algorithme 4 permet de sauver 115 vies, et est le plus performant à cet égard. Cependant, il est l'algorithme le plus coûteux, et implique une proportion de 75 % de patients traités pour la TB qui le sont à tort. Ce taux paraît extrêmement élevé, mais est dû à la faible spécificité de tous les examens disponibles.

Le Tableau 5 présente la comparaison entre le coût et le bénéfice de différents algorithmes. On voit qu'un algorithme n'incluant que l'analyse des crachats par ZN est dominé par un algorithme ne faisant intervenir qu'une lecture par fluorescence, puisque ce second algorithme implique un surcoût de seulement 18 726 FCFA (30 euros) pour sauver une vie. De même, un algorithme faisant intervenir une lecture des crachats par ZN et une RxP est largement dominé par un algorithme faisant intervenir seulement une lecture des crachats par fluorescence, puisque cette dernière stratégie permet d'économiser 545 380 FCFA par vie sauvée, et permet de sauver 15 vies supplémentaires.

Finalement, l'ajout de la radiographie à la lecture des crachats par fluorescence permet d'éviter 20 % de décès en plus. Dans le même temps, le coût supplémentaire pour éviter chacun de ces décès est estimé à 545 380 FCFA (831 euros). Le PIB par habitant du Niger était estimé par la Banque mondiale en 2013 à 335 euros par habitant. L'ajout d'une RxP à la MIF est donc coût/efficace, si on utilise le critère selon lequel une stratégie est coût/efficace si elle coûte moins de trois fois le PIB par habitant d'un pays pour sauver une vie.

Algorithme I (1, 2 et 3)	Algorithme II (3, 4)	Ratio coût/efficacité (FCFA par vie additionnelle sauvée)
ZN	MIF	18 726
ZN	MIF+ RxP	166 374
ZN + RxP	MIF	6 811 782
MIF	MIF+ RxP	545 380

Discussion

Les résultats de cette étude sont en faveur d'un algorithme de diagnostic de la TB incluant une lecture des crachats par MIF et une RxP. Cette stratégie est celle qui permet de traiter le plus de patients tuberculeux et est coût/efficace, même dans le contexte nigérien. Elle apporte des éléments pour les décideurs concernant les coûts (partiels) et les rapporte à une modélisation du bénéfice.

Nous avons noté toutefois le fait que cet algorithme entraînerait le traitement de 15 % de patients faux-positifs. Cette faible spécificité des examens de diagnostic de la TB disponibles en routine dans les contextes africains a été montrée dans d'autres études.

Une étude transversale menée par Kivihya-Ndugga et al. au Kenya a abouti à la conclusion que la MIF était plus sensible que le ZN ($p < 0,001$) [12]. Steingart et al. [24] sont parvenus à la conclusion (revue systématique) que la MIF augmente la sensibilité de 10 % en moyenne par rapport aux examens de frottis classiques ZN [22]. Shah et al. à Addis-Ababa [23] ont trouvé que 30 % des radiographies étaient normales avec une sensibilité de 60 %. Cain et al. [3] ont trouvé 60 % de radiographies évocatrices de TB avec une sensibilité de la RxP de 65 %. Dans l'étude de Sculier et al., l'échographie abdominale a révélé 41 % de TBEP sur l'ensemble des patients atteints de TB. La spécificité était de 97,1 % (IC à 93,5–99,1) [22]. Heller et al. en Afrique du Sud ont trouvé 16,7 % des signes évocateurs de la TB abdominale lors d'une étude prospective menée sur trois mois. Aussi, la TB abdominale avec adénopathies profondes a été retrouvée dans 96,7 % des TBEP. Les auteurs déclarent que l'échographie devrait être introduite dans des algorithmes de dépistage pour la TBEP [10].

Nos résultats sont similaires à ceux de la littérature. Il est bien évident que la RxP est un examen sensible et nécessaire dans le diagnostic de la TBP particulièrement chez les PVVIH. L'échographie apparaît comme l'examen d'orientation du diagnostic de la TBEP.

Nos résultats apportent un éclairage nouveau sur le coût/efficacité des algorithmes de dépistage de la TB chez les patients VIH. Van Cleeff et al. au Kenya ont rapporté que l'algorithme ZN + RxP était plus rentable comparé au ZN

[7,18,27]. Bassett et al. [2] en Afrique du Sud ont estimé le coût supplémentaire du dépistage intensif (toux, d'autres symptômes, ZN + RxP + culture). Une analyse coût/efficacité de la PCR et de l'examen microscopique des frottis directs fondé sur la modélisation théorique a également été réalisée au Kenya par Roos et al. La microscopie de frottis direct s'est avérée être 1,8 fois plus rentable que la PCR [21]. Dans notre cas, l'algorithme MIF + RxP s'est révélé plus coût/efficace.

En termes d'algorithme, nous constatons avec cette étude que la MIF associée à la RxP permet d'améliorer assez fortement la sensibilité du dépistage de la TB. Ces deux examens sont techniquement les plus faciles à réaliser, mais il faut qu'ils soient accessibles par leur gratuité. Cela fait de lui un algorithme préférentiel par rapport à celui associant le ZN et la RxP (moins sensible et moins spécifique). La comparaison des deux algorithmes 3 et 4 montre que le dernier (MIF + RxP) paraît présenter un meilleur rapport coût/bénéfice dans la mesure où l'ajout de cette radiographie permet une diminution du nombre de décès liés à la TB de 35 %. Une analyse complémentaire du coût est nécessaire pour trouver la place de l'échographie dans l'algorithme de diagnostic de TB chez les PVVIH sachant qu'elle a constitué le seul examen de diagnostic de la TBEP dans 88 % des cas. Dans ce cadre, la facilitation de l'accès à une échographie chez les patients VIH pour la recherche de la TB paraît un sujet à approfondir.

La faiblesse principale de cette étude est le fait que le délai de démarrage des cultures au LNR n'a permis la réalisation d'une culture que pour 245 patients. De ce fait, les résultats manquent de puissance pour pouvoir apporter des conclusions définitives sur la majorité des points traités. De plus, la modélisation a été effectuée en utilisant le taux de létalité de la TB chez les PVVIH, disponible dans la littérature au lieu de la mortalité due à la TB chez les PVVIH, ce qui aurait été préférable (« *je ne comprends pas, numérateurs et dénominateurs semblent être les mêmes ?* »). Finalement, l'hypothèse selon laquelle les TB non diagnostiquées à la mise sous ARV ne seront pas diagnostiquées dans les 12 prochains mois nous amène aussi sans doute à surestimer la mortalité attendue, mais ne devrait pas changer la nature de nos conclusions.

Conclusion

Cette étude nous confirme que la TB est fréquente au Niger chez les PVVIH à la mise sous ARV. Les pratiques de diagnostic de cette infection pourraient évoluer si on systématisait les examens diagnostiques microbiologiques et d'imagerie médicale. Cette étude ayant été réalisée pour informer les décisions de la CISLS quant au paquet minimum d'examen devant être rendus systématiquement disponibles pour les

patients séropositifs, les recommandations suivantes ont été formulées :

- privilégier la lecture des crachats par MIF là où c'est possible ; cette technique est en effet plus sensible et beaucoup plus coût/bénéfice que le ZN ;
- la radiographie permet d'améliorer le diagnostic de la TB chez les patients qui présentent des formes à crachat négatif, soit plus du tiers des patients co-infectés dans notre étude. Rendre cette radiographie largement disponible en la rendant gratuite nous paraît essentiel à la bonne PEC de ces patients ;
- l'algorithme associant MIF et RxP se démarque comme étant d'un meilleur rapport coût/bénéfice dans le diagnostic de la TB chez les PVVIH à la mise sous ARV. Il est essentiel qu'il soit disponible en routine dans tous les centres de santé qui prennent en charge les PVVIH.

Remerciements Nous remercions en particulier les personnes suivantes : les directeurs des établissements (HNN, HNL, CHRN, CTA, MVS, CNAT, LNR et la maternité de référence Issaka-Gazobi) pour avoir permis et facilité la réalisation de l'étude dans leurs structures ; le Dr Piebello Alberto et la fondation Damien pour leur assistance technique sur la réalisation des cultures mycobactériologiques. Enfin, nous remercions le Fonds mondial pour avoir accepté de financer l'étude dans le cadre de la phase 2 du R7 de la subvention attribuée au Niger.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Aubry P (2013) La lettre d'information du diplôme et de la capacité de médecine tropicale des pays de l'océan Indien. Lettre d'information n° 34 du 31 décembre 2013
2. Bassett IV, Wang B, Chetty S, et al (2010) Intensive tuberculosis screening for HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in Durban, South Africa. *Clin Infect Dis* 51:823–9
3. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, et al (2010) An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med* 362:707–16
4. Corbett EL, McPherson P (2013) Tuberculosis screening in high human immunodeficiency virus prevalence settings: turning promise into reality. *Int J Tuberc Lung Dis* 17:1125–38
5. Corbett EL, Zezai A, Cheung YB, et al (2010) Provider-initiated symptom screening for tuberculosis in Zimbabwe: diagnostic value and the effect of HIV status. *Bull World Health Organ* 88:13–21
6. Dowdy DW, Lourenco MC, Cavalcante SC, et al (2008) Impact and cost-effectiveness of culture for diagnosis of tuberculosis in HIV infected Brazilian adults. *PLoS One* 3:e4057
7. Dowdy DW, O'Brien MA, Bishai D (2008) Cost-effectiveness of novel diagnostic tools for the diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 12:1021–9

8. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, et al (2011) Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 8:e1000391
9. Harries AD, Maher D, Nunn P (1998) An approach to the problems of diagnosing and treating adult smear-negative pulmonary tuberculosis in high-HIV-prevalence settings in sub-Saharan Africa. *Bull World Health Organ* 76:651–62
10. Heller T, Goblirsch S, Wallrauch C, et al (2010) Abdominal tuberculosis: sonographic diagnosis and treatment response in HIV-positive adults in rural South Africa. *Int J Infect Dis* 14 Suppl 3:e108-12
11. Institut national de la statistique (INS), ICF International (2013) Enquête démographique et de santé et à indicateurs multiples du Niger 2012. INS et ICF International, Calverton, Maryland, États-Unis
12. Kivihya-Ndugga LE, van Cleeff MR, Githui WA, et al (2003) A comprehensive comparison of Ziehl-Neelsen and fluorescence microscopy for the diagnosis of tuberculosis in a resource-poor urban setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 7:1163–71
13. Lu C, Liu Q, Sarma A, et al (2013). A systematic review of reported cost for smear and culture tests during multidrug-resistant tuberculosis treatment. *PLoS One* 8:e56074
14. OMS (2007) Améliorer le diagnostic et le traitement de la tuberculose pulmonaire à frottis négatif ou extrapulmonaire chez l'adulte et l'adolescent. Recommandations à l'intention des pays de prévalence du VIH et disposant de ressources limitées. Genève, 40 p
15. OMS (2010) Plan mondial halte à la tuberculose 2011–2015. Transformer la lutte vers l'élimination de la tuberculose. Tour d'horizon. Genève, 20 p
16. OMS (2012) Politique de l'OMS pour les activités conjointes de lutte contre la tuberculose et le VIH. Principes directeurs à l'intention des programmes nationaux et autres partenaires. Genève, 34 p
17. OMS (2013) Rapport 2013 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. Genève, 6 p
18. Padmapriyadarsini C, Narendran G, Swaminathan S (2011) Diagnosis & treatment of tuberculosis in HIV co-infected patients. *Indian J Med Res* 34:850–65
19. Programme national de lutte contre la tuberculose (2009) Rapport annuel d'activités de lutte contre la tuberculose. Niger
20. Reid MJ, Shah NS (2009) Approaches to tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 9:173–84
21. Roos BR, Van Cleeff MR, Githui W, et al (1998) Cost-effectiveness of the polymerase chain reaction versus smear examination for the diagnosis of tuberculosis in Kenya: a theoretical model. *Int J Tuberc Lung Dis* 2:235–41
22. Sculier D, Vannarith C, Pe R, et al (2010) Performance of abdominal ultrasound for diagnosis of tuberculosis in HIV-infected persons living in Cambodia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 55:500–2
23. Shah SN, Demissie M, Lambert L, et al (2009) Intensified tuberculosis case finding among HIV-infected persons from a voluntary counseling and testing center in Addis Ababa, Ethiopia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 50:537–45
24. Steingart KR, Henry M, Ng V, et al (2006) Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 6:570–81
25. Steingart KR, Ng V, Henry M, et al (2006) Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 6:664–74
26. Straetemans M, Glaziou P, Bierrenbach AL, et al (2011) Assessing tuberculosis case fatality ratio: a meta-analysis. *Plos One* 6:e20755
27. Van Cleeff MR, Kivihya-Ndugga LE, Meme H, et al (2005) The role and performance of chest X-ray for the diagnosis of tuberculosis: a cost-effectiveness analysis in Nairobi, Kenya. *BMC Infect Dis* 5:111