

Contents lists available at <http://jmcrr.in/index.php/jmcrr>

# Journal of Medical Care Research and Review

Volume 2| Issue 10| 2019

## EVALUATION DU TEST GENEXPERT MTB/RIF DANS LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE DE LA TUBERCULOSE AUX CHU BEFELATANANA ET FENOARIVO

Oninala Fenitra RAKOTONDRA<sup>1</sup>, Michel Harison TIARAY<sup>1</sup>, Iantsotiana Davidson RAKOTONDRA<sup>1</sup>, Arnould Martin FIDY<sup>1</sup>, Anjara Mihaja NANDIMBINAINA<sup>1</sup>, Marie Odette RASOAFARANIRINA, Kiady RAVAHATRA<sup>2</sup>, Jobeline RAJAOARIFETRA<sup>4</sup>, Jocelyn Robert RAKOTOMIZAO<sup>1</sup>, Joëlson Lovaniaina RAKOTOSON<sup>1</sup>, Rondro Nirina RAHARIMANANA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Service de Pneumologie –CHU Joseph Raseta Befelatanana, Faculté de Médecine- Université d'Antananarivo <sup>2</sup>Service de Pneumologie –CHU Fenoarivo, Faculté de Médecine-Université d'Antananarivo, <sup>3</sup>Service de Pneumologie CHU Tambohobe Fianarantsoa, Faculté de Médecine- Université d'Antananarivo, <sup>4</sup>Service des Maladies cardio-respiratoires – Hôpital Manaram-Penitra Tamatave, Faculté de Médecine- Université d'Antananarivo

**Résumé: Introduction:** Nous avons réalisé ce travail pour évaluer l'apport du test GeneXpert MTB/RIF dans le diagnostic de la tuberculose toute localisation confondue, la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative (TPB-) et la tuberculose pleurale dans deux services de Pneumologie de deux Centres Hospitaliers Universitaires à Antananarivo.

**Méthodes:** Il s'agit d'une étude rétrospective transversale descriptive et analytique de Janvier 2016 à Mars 2019 réalisée chez des patients suspects de tuberculose dans les deux services.

**Résultats:** Deux cent vingt-et-un (50.92%) patients ont été retenus pour l'étude du test GeneXpert MTB/RIF pour la tuberculose toute forme confondue. Les prélèvements pulmonaires représentaient 81% des prélèvements totaux et le reste sont d'origine extra-pulmonaire. La bacilloscopie était positive dans 60.13% (N=153) des cas aux Centre de Diagnostic et de Traitement (CDT), et dans 72% (N=136) des cas dans les laboratoires de référence. Le test GeneXpert MTB/RIF a trouvé 57.72% (N=221) de résultats positifs. Une résistance à la rifampicine a été retrouvée chez 5 patients. Trente-quatre (75.5%) des 45 résultats de culture colligés étaient positifs. Pour tous les prélèvements, le test GeneXpert MTB/RIF a trouvé plus de résultats positifs que la bacilloscopie, et ses résultats ont été tous confirmés par la culture. La valeur de p est significative (<0.05) pour la comparaison des tests des crachats. Cinquante (11.52%) patients ont été inclus dans l'étude du test GeneXpert MTB/RIF pour la TPB-. Les résultats positifs trouvés par une deuxième bacilloscopie dans les laboratoires de référence et le test GeneXpert MTB/RIF sont respectivement de 12.5% et de 58% chez des patients ayant eu au préalable une bacilloscopie négative aux CDT. Pour l'étude de l'apport du test GeneXpert MTB/RIF dans le diagnostic de la pleurésie tuberculeuse, nous avons trouvé les valeurs de la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) pour le liquide pleural respectivement de: 20%, 100%, 100% et 62.5%, et pour la pièce biopsique pleurale respectivement de: 15%, 100%, 100% et 58.82% en considérant l'examen anatomo-pathologique comme examen de référence.

**Conclusion:** Le test GeneXpert MTB/RIF est très performant pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire mais l'est moins pour le diagnostic de la tuberculose extra-pulmonaire.

**Mots-clés:** GeneXpert MTB/RIF, diagnostic, tuberculose, TPB-, pleurésie tuberculeuse

**Abstract: Introduction:** We have realized this study to evaluate GeneXpert MTB/RIF's part in the diagnosis of all areas combined tuberculosis, pulmonary tuberculosis with negative microscopy and pleural tuberculosis in two Pneumology departments of two university hospital centers in Antananarivo.

**Methods:** It is a descriptive and analytic retrospective cross-sectionnal study from January 2016 to March 2019 done in patients where tuberculosis was suspected in the two departments.

**Results:** Two hundred and twenty-two (50.92%) patients were selected for GeneXpert MTB/RIF study for all areas combined tuberculosis. The pulmonary samples represented 81% of all samples and the restis from extra-pulmonary origins. The microscopy was positive in 60.13% (N=153) of the cases in the Diagnosis and Treatment Centers, and in 72% (N=136) of the cases in the reference laboratories. The GeneXpert MTB/RIF test has found 57.72% (N=221) positive results. A resistance to rifampicine has been found in 5 patients. Thirty-four (75.5%) of the 45 gathered culture results were positive. For all samples, the GeneXpert MTB/RIF has found more positive results than the microscopy, and its results were all confirmed by the culture. P-value was significant (<0.05) for sputum tests. Fifty (11.52%) patients were included in the GeneXpert MTB/RIF study of negative microscopy pulmonary tuberculosis. The positive results found by a second microscopy in the reference laboratories and the GeneXpert MTB/RIF test were respectively 12.5% and 58% in patients having previously had a negative microscopy in the Diagnostic and Treatment Center. For the GeneXpert MTB/RIF's contribution in pleural tuberculosis' diagnosis, we have found respectively a sensitivity, a specificity, a positive predictive value, a negative predictive value for pleural fluid of: 20%, 100%, 100% and 62.5% and for pleural biopsy of: 15%, 100%, 100% and 58.82% by considering histology as gold standard.

**Conclusion:** The GeneXpert MTB/RIF test is a very effective tool for pulmonary tuberculosis diagnosis but less effective for extra-pulmonary tuberculosis diagnosis.

**Keywords:** GeneXpert MTB/RIF, diagnosis, tuberculosis, negative microscopy, pleural tuberculosis

## INTRODUCTION

La tuberculose constitue une maladie infectieuse à transmission interhumaine liée aux bacilles du complexe *Mycobacterium tuberculosis* [1]. Dans le monde, elle reste encore un grand problème de santé publique à cause de sa

mortalité élevée. Dans de nombreux pays dont Madagascar, la bacilloscopie demeure le moyen de diagnostic le plus utilisé [2]. Toutefois, cette technique présente deux principaux inconvénients: elle ne fournit le diagnostic que lorsque les prélèvements contiennent une charge bacillaire suffisante et elle ne peut pas déterminer la résistance à une

molécule utilisée pour le traitement [3]. Pour surmonter à ces obstacles, l'utilisation du test GeneXpert MTB/RIF a été recommandée par l'OMS depuis l'année 2010 [2]. En effet, ce test offre une meilleure alternative par rapport à la microscopie qui a une faible sensibilité [4] et par rapport à la culture, considérée comme la méthode de référence, mais dont le résultat est long à obtenir [4,5]. A Madagascar, il est surtout réservé au diagnostic des sujets suspects de développer une Tuberculose Multi-Résistante (TB-MR) [5]. Cela n'empêche pas toutefois le recours au test GeneXpert MTB/RIF devant la difficulté de diagnostic des tuberculoses pulmonaire à microscopie négative et extra-pulmonaire. En effet, une étude qui a été déjà réalisée au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Befelatanana (CHU-JRB) Madagascar a démontré un apport important du test GeneXpert MTB/RIF dans le diagnostic de ces formes de tuberculose [6]. Depuis l'année 2014 jusqu'au moment de l'étude, toutes les demandes de GeneXpert MTB/RIF venant des centres de diagnostic d'Antananarivo ville étaient acheminées vers les laboratoires nationaux de référence : l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) et le laboratoire national de référence des mycobactéries à Analakely, qui sont équipés respectivement d'un appareil GeneXpert MTB/RIF. Mais depuis le mois de Novembre 2018, un autre appareil a été mis à la disposition du Centre de Diagnostic et de Traitement du service de Pneumologie CHU Befelatanana pour une facilité d'accès aux résultats des tests GeneXpert MTB/RIF demandés. C'est dans ce contexte que nous avons réalisé cette étude dont l'objectif est d'apprécier l'apport du test GeneXpert MTB/RIF dans le diagnostic de la tuberculose toute localisation confondue, la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative (TPB-) et la tuberculose pleurale dans les services de Pneumologie des Centres Hospitaliers Universitaires Befelatanana et Fenoarivo.

## METHODES

Il s'agissait d'une étude retrospective transversale descriptive et analytique sur une période de 39 mois, allant du 1er Janvier 2016 au 31 Mars 2019 qui a concerné les patients des services de Pneumologie des CHU Befelatanana et Fenoarivo. Nous avons fait un échantillonnage non exhaustif des patients suspects de tuberculose, quelle soit la localisation, ayant fait l'objet des demandes d'examen direct et de test GeneXpert MTB/RIF et/ou de culture ; des patients suspects de tuberculose pulmonaire mais dont une bacilloscopie réalisée au préalable a été négative, ayant fait l'objet d'une demande de test GeneXpert MTB/RIF ; et des patients suspects de tuberculose pleurale ayant fait l'objet des demandes d'examen direct, des tests GeneXpert MTB/RIF du liquide pleural et des pièces biopsiques pleurales ainsi que d'un examen anatomopathologique de la plèvre. Pour le premier et le troisième volet de l'étude, tous les patients n'avaient pas bénéficié d'une culture des échantillons et d'un examen anatomopathologique de la plèvre, mais ceux qui avaient leurs résultats disponibles étaient tous pris en compte. La collecte des données s'est fait sous la forme d'une transcription des résultats des tests GeneXpert MTB/RIF au niveau des trois laboratoires et d'un dépouillement des résultats des tests GeneXpert MTB/RIF au sein des services de Pneumologie des CHU Fenoarivo et Befelatanana, qu'ont bénéficiés les patients suspects de tuberculose pendant la période déterminée. Les données ont été ensuite saisies sur une grille

de dépouillement dans le logiciel Microsoft Excel version 2017, puis analysées avec le logiciel STATA 12. Afin de comparer les proportions pour les variables qualitatives, le test de Chi2 a été utilisé avec ou sans la correction de Fisher. Un seuil de significativité de  $p < 0,05$  a été fixé.

## RESULTATS

Pendant la période d'étude, nous avons pu collecter 434 résultats de tests GeneXpert MTB/RIF délivrés par les 03 laboratoires. En appliquant nos critères d'inclusion : 221 (50.92%) patients ont été retenus pour le premier volet de l'étude, 50 (11.52%) patients pour le deuxième volet, et 69 (15.89%) patients ont été retenus pour le troisième volet de l'étude.

Pour l'étude diagnostique de la tuberculose toute forme confondue, l'âge minimale est de 14 ans, tandis que l'âge maximale est de 80ans, avec une médiane de 40 ans. Le sex ratio est de 2.15. Cent-vingt-trois des 221 demandes de GeneXpert étaient issues du CHU Fenoarivo, tandis que 98 étaient issues du CHU Befelatanana. Parmi ces prélèvements ont été analysés : 158 échantillons de crachats, 10 échantillons de tubage gastrique, 12 échantillons de liquide de lavage broncho-alvéolaire, 11 échantillons de liquide pleural, 5 échantillons de liquide céphalo-rachidien (LCR), 4 échantillons de liquide d'ascite, 3 échantillons de biopsies ganglionnaires, un échantillon de liquide péricardique, un échantillon de pus, un échantillon de leucorrhée et un échantillon d'urine. La bacilloscopie des échantillons a été faite par le Centre de Diagnostic et de Traitement (CDT), du Service de Pneumologie du CHU Befelatanana ou du CHU Fenoarivo, et/ou par le laboratoire où le test GeneXpert MTB/RIF a été réalisé (IPM, centre de référence nationale des mycobactéries Analakely). Le résultat était positif pour les 60.13% des 153 échantillons analysés par le personnel du CDT, et pour les 72% des 136 des échantillons analysés dans les laboratoires de référence. Les résultats de l'examen direct selon le type de prélèvement sont résumés dans les tableaux I et II. Les 221 échantillons ont tous fait l'objet du test GeneXpert MTB/RIF, 127 étaient positifs et 94 étaient négatifs (Tableaux III et IV). Une résistance à la rifampicine a été retrouvée chez 5 patients (2.26%) appartenant à la catégorie des nouveaux-cas et des rechutes. Quant à la culture, 45 (29.8%) seulement ont pu être colligés si elle devait être réalisées sur 151 prélèvements, selon les indications du Programme National de la Lutte contre la Tuberculose (échec, rechute, reprise évolutive). Les résultats de culture ont tous été obtenus à partir des échantillons de crachats et 34 (75.5%) d'entre eux sont revenus positifs. Nous avons comparé les résultats de l'examen direct des prélèvements avec ceux des tests GeneXpert MTB/RIF et de la culture chez ces patients. Nous avons remarqué que les proportions globales des résultats positifs trouvés par le test GeneXpert MTB/RIF sont plus élevées que celles trouvées par la microscopie ; toutefois, il y avait eu 4 résultats négatifs de test GeneXpert MTB/RIF trouvés positifs par la microscopie pour des mêmes patients (Tableau V et VI). Par ailleurs, tous les résultats positifs, aussi bien positifs que négatifs, trouvés par le test GeneXpert MTB/RIF ont été validés par la culture (Tableaux VII et VIII). La valeur de  $p$  est significative ( $< 0.05$ ) pour la comparaison des tests des crachats. Pour les autres types de prélèvements pulmonaires,

elle est non significative. Quant aux échantillons extra-pulmonaires, la valeur de  $p$  pour la comparaison de l'examen direct et le test GeneXpert MTB/RIF est non significative ( $p > 0.05$ ). Lors de la comparaison du nombre de BAAR quantifié à l'examen direct par le CDT et par les laboratoires de référence, et l'échelle de positivité du test GeneXpert MTB/RIF pour les mêmes échantillons, nous avons trouvé que plus le nombre de BAAR est important, plus le seuil de détection du test GeneXpert MTB/RIF est élevé. De plus, nous avons comparé le seuil de positivité des résultats positifs du test GeneXpert MTB/RIF et les catégories d'âge des patients et nous avons trouvé que le nombre de patients âgés de 35 à 55 ans est maximum pour le seuil de détectabilité moyen. Néanmoins, aucune différence significative n'a été notée entre le seuil de détectabilité des résultats positifs et les catégories d'âge ( $p < 0.05$ ).

Dans le deuxième volet de notre étude axée sur la TPB-, nous avons recruté les patients n'ayant jamais eu d'antécédents de tuberculose pulmonaire pour lesquels le test GeneXpert MTB/RIF a été demandé. En effet, pendant cette période d'étude, le test GeneXpert MTB/RIF n'a été demandé pour les suspicions de nouveaux-cas de tuberculose que si une bacilloscopie réalisée au préalable dans les CDT était revenue négative. Pour ces patients, qui représentent 11.52% de la population totale, une deuxième bacilloscopie a été réalisée dans les laboratoires de référence et a trouvé 12.5% de résultats positifs. Le test GeneXpert MTB/RIF des crachats était positif chez 58% de ces patients. Ensuite, nous avons quantifié le nombre de TPB- par rapport au nombre de tuberculoses déclarés au sein des 2 CDT depuis l'année 2015 jusqu'à l'année 2018 et nous avons trouvé que le nombre de TPB- déclarées a diminué au cours des années au CDT de Fenoarivo (Figure n°1). Au sein du CDT de Befelatanana, le nombre de TPB- a diminué l'année 2016, comparé à l'année d'avant, mais a augmenté de façon assez considérable de 2016 à 2017 (de 7.06% à 11.34%). Ces chiffres ont ensuite diminué durant l'année 2018 (Figure n°2).

Pour la troisième partie de notre étude, l'âge minimale de la population ( $N=69$ ) est de 15 ans, tandis que l'âge maximale est de 80 ans, avec une médiane de 46.5 ans et un sex ratio de 1.75. Le test GeneXpert MTB/RIF était positif pour 14.49% des échantillons de liquide pleural et pour 11.86% des échantillons de pièces biopsiques pleurales. Trente (43.47%) patients suspects de tuberculose pleurale ont pu réaliser un examen anatomo-pathologique de la plèvre, et un résultat positif a été détecté chez 66.66% des cas. En comparant les résultats des 3 tests, nous avons remarqué que le test GeneXpert MTB/RIF du liquide pleural a détecté plus de tuberculose pleurale que celui de la pièce biopsique pleurale. Et en considérant l'examen anatomo-pathologique comme examen de référence, les valeurs respectives de la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) du test GeneXpert MTB/RIF du liquide pleural pour ces échantillons sont les suivantes : 20%, 100%, 100% et 62.5%, tandis que celles du test GeneXpert MTB/RIF de la pièce biopsique pleurale sont les suivantes : 15%, 100%, 100% et 58.82%.

## DISCUSSION

La tuberculose demeure une pathologie fréquemment rencontrée dans les services de Pneumologie-Phthisiologie des CHU Befelatanana et Fenoarivo. Les caractéristiques épidémiologiques constatées chez nos patients suspects de tuberculose toute forme confondue sont similaires à ceux rapportés par les autres auteurs à Fianarantsoa, Madagascar [7], au Mali [8] et dans le monde [3-4]. Par contre, dans les pays développés comme la France, les patients tuberculeux sont plus âgés [10]. Nous avons trouvé que la majorité des demandes de tests GeneXpert MTB/RIF venait du service de Pneumologie du CHU Fenoarivo, qui est situé en zone rurale, plutôt que du CHU Befelatanana, situé en pleine ville, contrairement à une étude en Sénégal ayant rapporté que l'incidence de la tuberculose est faible en zone rurale [6]. Cela est probablement expliquée par le fait que le CHU de Fenoarivo constituait autrefois un centre de traitement réservé exclusivement pour la tuberculose. Cette information, n'étant pas mise à jour pour certains patients, leur pousse à venir dans ce centre devant la suspicion de tuberculose. Dans notre étude, nous avons remarqué que les prélèvements d'origine pulmonaire représentent la majorité (81%). Ce résultat confirme le rapport de l'OMS qui affirme une prédominance de la forme pulmonaire à 80% dans le rapport de la prévalence de la tuberculose à Madagascar [9] et à 70% dans le rapport de la prévalence de la tuberculose mondiale [2]. En effet, la tuberculose pulmonaire contagieuse demeure jusqu'à ce jour la forme la plus rencontrée [2,12]. La plupart des échantillons analysés était des crachats (88%). Les autres prélèvements d'origine respiratoire (liquide de tubage gastrique, LBA) ont été peu nombreux. Toutefois, les CDT et les laboratoires de référence ont tous retrouvé une positivité dans chacun des types de prélèvement. De plus, la microscopie du liquide de tubage gastrique et du LBA a révélé des résultats positifs chez des patients ayant des difficultés à cracher ou chez qui, une microscopie directe des crachats réalisés au préalable a été négative. Une étude sur la tuberculose pulmonaire, menée par Maiouak et al en 2015 a montré des proportions similaires quant à la répartition des différents types de prélèvements respiratoires [13]. En effet, il est décrit dans la littérature que la bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire est souvent considérée comme l'examen le plus rentable pour le recueil d'échantillons provenant des voies aériennes, surtout chez les malades incapables de fournir des expectorations spontanées [14]. Quant au tubage gastrique, cette méthode est indiquée comme une alternative aux expectorations pour obtenir des sécrétions bronchiques [15]. Dans notre étude, nous avons remarqué que le liquide pleural représente l'échantillon extra-pulmonaire le plus représenté (61%) et des BAAR n'ont été détectés que dans un seul échantillon. Quant aux autres échantillons non respiratoires, seul l'examen direct du pus était positif. Nos résultats sont conformes aux données de la littérature qui affirment que la performance de l'examen direct est très faible dans le diagnostic des formes extra-pulmonaires de la tuberculose [16], car ces sites ne remplissent pas les critères exigés par le bacille [17]. L'analyse des prélèvements par le test GeneXpert MTB/RIF a montré une proportion élevée de résultats positifs (57%) pour l'analyse des échantillons pulmonaires. Dans la littérature, chaque étude a sa particularité propre en ce qui concerne les

proportions de résultats positifs du test GeneXpert MTB/RIF [7,18]. Le taux de résistance à la Rifampicine que nous avons trouvé (3.36%) est inférieur par rapport à la prévalence de la tuberculose multi-résistante dans les pays à faible revenu [19]. Notre étude est celle qui a trouvé le maximum de résultats positifs à la culture (76%), comparée à deux études réalisées en Turquie (20.74% des cas) et en Inde (22% des cas) [20-21]. En ce qui concerne la comparaison entre les 03 tests, nous avons trouvé que les proportions des résultats positifs sont les mêmes au test GeneXpert MTB/RIF et à la culture (78.57%), tandis qu'à la bacilloscopie la proportion est inférieure (67.85%). Nos trouvailles concordent aux données de la littérature qui soulignent une meilleure performance du test GeneXpert par rapport à la microscopie malgré le fait qu'un résultat négatif n'exclut pas le diagnostic de la tuberculose [7,19]. Toutefois, dans notre étude pour des mêmes échantillons (2 échantillons au CDT et 2 échantillons au laboratoire de référence), l'examen direct y a trouvé des BAAR alors que le test GeneXpert MTB/RIF a rapporté une négativité. Notre étude n'est pas la première à rapporter ce fait [22-23]. Pour des situations similaires, une erreur dans l'étiquetage des échantillons ou la présence de Mycobactérie non tuberculeuse dans le prélèvement pourrait être évoquée comme hypothèses [23]. Par ailleurs, nous avons trouvé que tous les résultats du test GeneXpert MTB/RIF ont été validés par la culture, la méthode de référence. Une étude menée en Chine comparant le test GeneXpert MTB/RIF et la culture a trouvé un résultat similaire au nôtre [24]. Toutefois, d'autres auteurs ont démontré une meilleure performance de la culture par rapport à celle des 2 autres tests [25]. Dans notre travail, nous avons trouvé que le test GeneXpert MTB/RIF a trouvé plus de résultats positifs que la microscopie dans les prélèvements extra-pulmonaires, mais à des proportions variables selon le type du prélèvement, comme celles décrites par une récente méta-analyse [26] et par une étude réalisée à Tunisie [27]. Nous avons remarqué que plus le nombre de BAAR identifiés à l'examen direct est important, plus la détection de positivité du test GeneXpert MTB/RIF est élevée. En effet, la limite analytique de la détection de l'analyse GeneXpert MTB/RIF est rapportée pour être 131 Unités Formant Colonies (UFC) par millilitre d'échantillon tandis que l'examen direct ne peut affirmer la positivité que si 100.000 BAAR sont contenus dans un millilitre d'échantillon [23]. De plus, il a été décrit que plus le nombre de bacilles est important dans le prélèvement, plus le temps d'amplification génique du GeneXpert est long et donne ensuite un seuil de détectabilité élevé [29]. Comme Ngahane et al, nous n'avons trouvé aucune différence significative entre l'âge et les résultats du test GeneXpert MTB/RIF [30]. Dans notre étude, chez des patients forts suspects de tuberculose pulmonaire ayant eu au préalable une analyse des crachats à la recherche de BAAR négative, une nouvelle microscopie a été faite dans les laboratoires de référence. A notre connaissance, aucune étude de ce genre n'a été encore réalisée. Le non-respect de l'une ou certaines des conditions de réalisation de la bacilloscopie pourrait amener à des résultats négatifs [31].

Chez des patients suspects de tuberculose pulmonaire ayant au préalable une bacilloscopie négative, le test GeneXpert MTB/RIF a retrouvé une positivité de 58%. Une étude menée au Maroc en 2017, concernant l'apport du test

GeneXpert MTB/RIF dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire à microscopie négative a rapporté une sensibilité du test GeneXpert MTB/RIF à 67% pour les patients TPB-pouvant cracher et à 16% pour les patients TPB- ne pouvant pas cracher [32]. Nous avons observé que le nombre de TPB- déclarées aux CHU Fenoarivo et Befelatanana a diminué de 2016 à 2018 depuis l'accessibilité au test GeneXpert MTB/RIF. En effet, selon plusieurs auteurs, la fréquence des cas de TPB- varie de 13 à 35 %, depuis les années 1990 à 2001, c'est-à-dire avant l'accessibilité au test GeneXpert MTB/RIF, dans les pays Africains à haute prévalence de la tuberculose [33].

Dans la dernière partie de l'étude, l'âge moyen de la population est de 46.5 ans et la prédominance masculine a été observée. Selon 2 études réalisées au Sénégal concernant la tuberculose pleurale, les patients étaient relativement plus jeunes (âge moyen : 32 ans pour l'une et 33 ans pour l'autre) et la majorité des patients était également des sujets de sexe masculin [34-35]. D'après Chakrabarti et Davies, les pleurésies tuberculeuses sont surtout observées chez les adultes jeunes comme un phénomène immunologique apparaissant immédiatement après la primo-infection ; mais les caractères épidémiologiques et démographiques de la pleurésie tuberculeuse sont en train de changer à cause de l'impact de la co-infection avec le VIH et l'augmentation des pleurésies tuberculeuses observée lors de la ré-activation de la maladie [36]. De plus, dans les pays à forte incidence de la tuberculose, dont Madagascar, la tuberculose pleurale demeure l'étiologie la plus fréquente chez les sujets jeunes présentant une pleurésie exsudative à prédominance lymphocytaire [37]. La proportion des résultats positifs trouvée par le test GeneXpert MTB/RIF du liquide pleural et de la pièce biopsique pleurales sont assez basses, comme celles trouvées par Jinghui et al dans leur étude [38]. Le taux des résultats positifs que nous avons trouvé à l'histologie est supérieur à ceux des deux études faites au Sénégal [34-35]. Dans leur étude, Bemba et al ont trouvé pour la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN du test GeneXpert MTB/RIF du liquide pleural des valeurs similaires à ce que nous avons trouvé [39]. D'autre part, Jinghui et al, dans leur étude, ont trouvé une valeur plus élevée pour la sensibilité (85.5%) et une spécificité à 97.2% du test GeneXpert MTB/RIF de la pièce biopsique pleurale en prenant la culture réalisée sur des pièces biopsiques pleurales, comme test de référence [38]. Cette différence serait expliquée par leur utilisation de moyens techniques plus performants, leur permettant un prélèvement sur des tissus macroscopiquement lésés.

La force de notre étude repose sur le fait qu'il s'agit de la première étude sur le test GeneXpert MTB/RIF incluant à la fois la tuberculose toute forme confondue, la TPB- et la tuberculose pleurale à Madagascar. Toutefois, beaucoup de comparaisons n'ont pas été significatifs à cause de l'insuffisance du nombre d'échantillons.

## CONCLUSION

A Madagascar, plusieurs moyens, dont le test GeneXpert MTB/RIF sont à la portée des médecins pour le diagnostic de la tuberculose. Pour les prélèvements pulmonaires, il peut offrir une meilleure performance par rapport à la bacilloscopie, tandis que pour les prélèvements extra-pulmonaires, il l'est moins. Le test GeneXpert MTB/RIF est

d'une grande utilité pour diminuer le nombre de TPB-. Quant à la pleurésie tuberculeuse, il est peu sensible. Ainsi, nous suggérons que le test GeneXpert devrait être demandé de façon systématique devant toute suspicion de

tuberculose, quel que soit la localisation, mais couplé à d'autres tests plus sensibles pour les formes extra-pulmonaires, selon leur localisation.

Tableau I : Résultats de l'examen direct selon la nature des échantillons d'origine pulmonaire (N=180)

Centre de Diagnostic et de Traitement		
	Positifs	Négatifs
<b>Crachats n=120</b>	80 (66.66%)	40 (33.33%)
<b>LBA n=5</b>	0 (0%)	5 (100%)
<b>Liquide de tubage gastrique n=2</b>	1 (50%)	1 (50%)
Laboratoires de référence		
	Positifs	Négatifs
<b>Crachats n=103</b>	34 (33%)	69 (67%)
<b>LBA n=8</b>	1 (12.5%)	7 (87.5%)
<b>Liquide de tubage gastrique n=10</b>	1 (10%)	9 (90%)

Tableau II : Résultats de l'examen direct selon la nature des échantillons d'origine extra-pulmonaire (N=41)

Centre de Diagnostic et de Traitement		
	Positifs	Négatifs
<b>Liquide pleural (n=11)</b>	0 (0%)	11 (100%)
<b>Liquide d'ascite (n=4)</b>	0 (0%)	4 (100%)
<b>Leucorrhée (n=1)</b>	0 (0%)	1 (100%)
Laboratoires de référence		
	Positifs	Négatifs
<b>Liquide pleural (n=5)</b>	1 (20%)	4 (80%)
<b>LCR (n=5)</b>	0 (0%)	5 (100%)
<b>Biopsie ganglionnaire (n=3)</b>	0 (0%)	3 (100%)
<b>Liquide péricardique (n=1)</b>	0 (0%)	1 (100%)
<b>Pus (n=1)</b>	1 (100%)	0 (100%)
<b>Urine (n=1)</b>	0 (100%)	1 (100%)

Tableau III : Résultats du test GeneXpert MTB/RIF des échantillons d'origine pulmonaire (N=180)

GeneXpert MTB/RIF		
	Positifs	Négatifs
<b>Crachats n=158</b>	104 (65.8%)	54 (34.17%)
<b>LBA n=12</b>	2 (16.66%)	10 (83.33%)
<b>Liquide de tubage gastrique n=10</b>	1 (10%)	9 (90%)

Tableau IV : Résultat du test GeneXpert MTB/RIF des échantillons d'origine extra-pulmonaire (N=41)

GeneXpert MTB/RIF		
	Positifs	Négatifs
<b>Liquide pleural (n=11)</b>	4 (36.36%)	7 (63.63%)
<b>Liquide d'ascite (n=4)</b>	2 (50%)	2 (50%)
<b>Leucorrhée (n=1)</b>	1 (100%)	-
<b>LCR (n=5)</b>	1 (20%)	4 (80%)
<b>Biopsie ganglionnaire (n=3)</b>	1 (33.3%)	2 (66.6%)
<b>Liquide péricardique (n=1)</b>	0 (0%)	1 (100%)
<b>Pus (n=1)</b>	1 (100%)	-
<b>Urine (n=1)</b>	-	1 (100%)

Tableau V : Comparaison des résultats positifs de l'examen direct et du test GeneXpert MTB/RIF pour les prélèvements d'origine pulmonaire (N=180)

Examen direct fait par le CDT (N=127)		
	Résultats positifs	
	Examen direct	GeneXpert
<b>Crachats n=120</b>	80 (66.66%)	92 (76.66%)
<b>LBA n=5</b>	0 (0%)	2 (40%)
<b>Liquide de tubage gastrique n=2</b>	1 (50%)	2 (100%)
Examen direct fait par le laboratoire de référence (N=123)		
	Résultats positifs	
	Examen direct	GeneXpert
<b>Crachats n=103</b>	34 (33%)	56 (54.36%)
<b>LBA n=8</b>	1 (12.5%)	3 (37.5%)
<b>Liquide de tubage gastrique n=12</b>	1 (0.9%)	2 (18.18%)

Tableau VI : Comparaison des résultats positifs de l'examen direct et du test GeneXpert MTB/RIF des échantillons extra-pulmonaires (N=41)

Examen direct fait par le CDT (N=16)		
	Résultats positifs	
	Examen direct	GeneXpert
Liquide pleural (n=11)	0 (0%)	3 (27.27%)
Liquide d'ascite (n=4)	0 (0%)	2 (50%)
Leucorrhée (n=1)	0 (0%)	1 (100%)
Examen direct fait par le laboratoire de référence (N=25)		
	Résultats positifs	
	Examen direct	GeneXpert
Liquide pleural (n=14)	1 (7.14%)	2 (14.28%)
LCR (n=5)	0 (0%)	1 (20%)
Biopsie ganglionnaire (n=3)	0 (0%)	1 (25%)
Liquide péricardique (n=1)	0 (0%)	0 (0%)
Pus (n=1)	1 (100%)	1 (100%)
Urine (n=1)	0 (100%)	0 (100%)

Tableau VII : Comparaison des résultats des 3 tests diagnostiques avec l'examen direct réalisé par le CDT pour tous les prélèvements mis en culture (N=28)

	Examen direct	GeneXpert	Culture
Résultats positifs	19 (67.85%)	22 (78.57%)	22 (78.57%)
Résultats négatifs	9 (32.14%)	6 (21.42%)	6 (21.42%)

Tableau VIII : Comparaison des résultats des 3 tests diagnostiques avec l'examen direct réalisé par les laboratoires de référence pour tous les prélèvements mis en culture (N=17)

	Examen direct	GeneXpert	Culture
Résultats positifs	8 (47.05%)	12 (70.58%)	12 (70.58%)
Résultats négatifs	9 (52.94%)	5 (29.41%)	5 (29.41%)

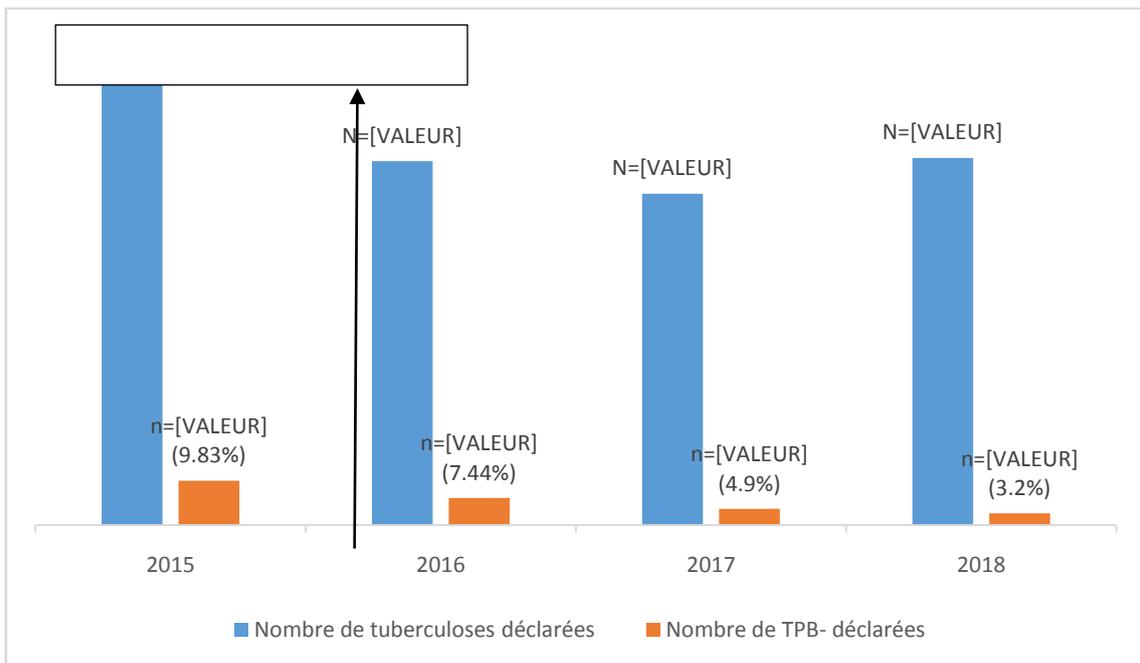


Figure n°1 : Comparaison du nombre de TPB- déclarées au nombre de tuberculoses déclarées au CDT de Fenoarivo durant la période d'étude

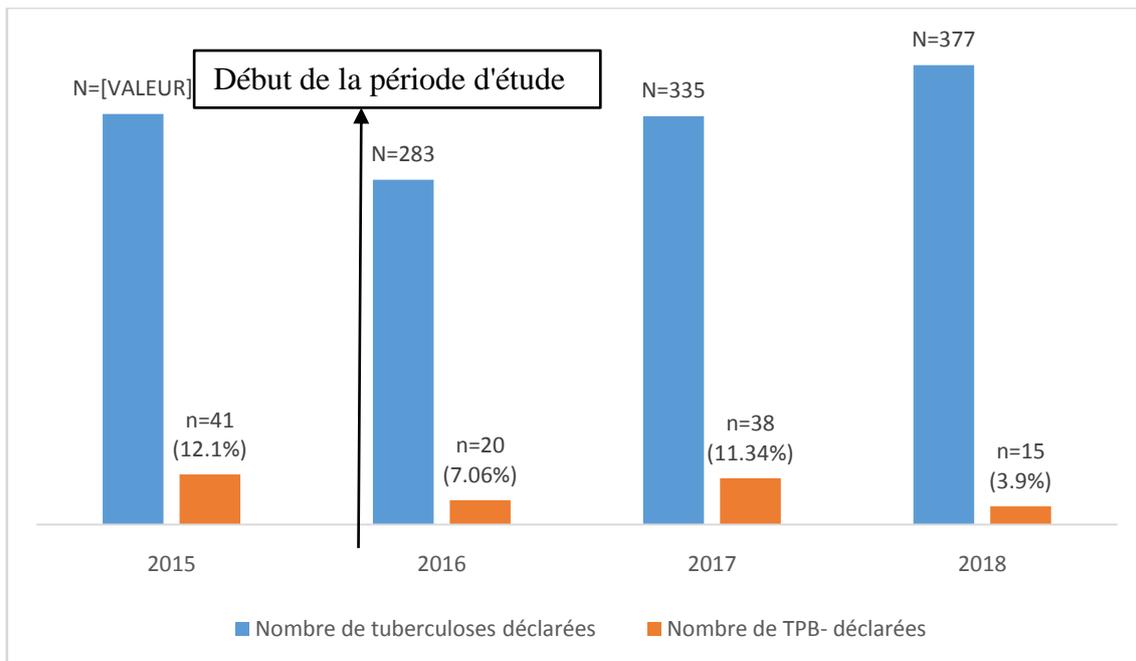


Figure n°2 : Comparaison du nombre de TPB- déclarées au nombre de tuberculoses déclarées au CDT de Befelatanana durant la période d'étude

Conflit d'intérêt : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

**BIBLIOGRAPHIE**

[1]. Jabri H, Lakhdar N, El Khattabi W, Afif H. Les moyens diagnostiques de la tuberculose. *RevPneumol Clin*. 2016 Octobre;72:320-5. DOI:10.1016/j.pneumo.2016.06.003.

[2]. Organisation Mondiale de la Santé. Impact mondial de la tuberculose. OMS. Mars 2017. Disponible à <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr> (accès le 10 avril 2017).

[3]. Piatek AS, Van Cleeff M, Alexander H, Coggin WL, Rehr M, Van Kampen S et al. GeneXpert for TB diagnosis: planned and purposeful implementation. *GlobHealthSciPract*. 2013;1(1):18-23. DOI: 10.9745/GHSP-D-12-00004.

[4]. Fikal S, Serhane H, Sajjai H, Aitbatahar S, Rachid H, Moumen N et al. Apport du GeneXpert dans le diagnostic de la tuberculose. *Rev Mal Respir*. 2016 Janvier;33: A142. DOI:10.1016/j.rmr.2015.10.264.

[5]. Ministère de la Santé Publique. Manuel du Programme National de la Lutte contre la Tuberculose. 6è édition. 2017.

[6]. Rakotoarivelo R, Ambrosioni J, Rasolofo V, Raberahona M, Rakotosamimanana N, Andrianasolo R et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in Madagascar. *Int. j. infect.dis*. 2018;69:20-5. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.01.017.

[7]. Rakotoson J, Raheirandimby H, Rajaoarifetra J, Zafimahita A, Rakotoson L, Raहारimbohita L et al. GeneXpert MTB/RIF dans un pays à faible revenu : expérience du service de Pneumo-physiologie du CHU de Fianarantsoa, Madagascar. *Rev Med Madag*. 2013; 3(3): 314-7.

[8]. Toloba Y, Cissé A, 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*. 2017; 34: A216-7. DOI : 10.1016/j.rmr.2016.10.515

[9]. Organisation Mondiale de la Santé. Profil tuberculoses Madagascar 2017. Disponible à [https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO\\_HQ\\_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=MG&outtype=html&LAN=FR](https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=MG&outtype=html&LAN=FR).

[10]. Che D, Antoine D. Épidémiologie de la tuberculose en France en 2008. *MEDMAL*. 2011 Juillet; 41(7): 372-8.

[11]. Thiam S, Massi E, Ndir M, Diop A, Bâ F, Lienhardt C. La lutte contre la tuberculose au Sénégal : situation actuelle de la prise en charge et recommandations pour son amélioration. *Med Trop*. 2005; 65: 43-8.

[12]. Ministère de la Santé Publique. Manuel du Programme National de la Lutte contre la Tuberculose. 6è édition. 2017.

[13]. Maiouak S, Benjelloun H, Zaghba N, Aamal F, Belkhel N, Yassine N. Apport du GeneXpert dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire. *Rev Mal Respir*. 2016; 33: A155. DOI:10.1016/j.rmr.2015.10.302.

[14]. Zellweger J. Diagnostic de la tuberculose : comment confirmer une suspicion clinique ou radiologique ?. *Rev Med Suisse*. 2002; 2: 22589.

[15]. Dautzenberg B. Clinique, prévention et indications thérapeutiques actuelles de la tuberculose. *Revue Française Des Laboratoires*. 1995; 273: 57-62. DOI:10.1016/s0338-9898(95)80201-0.

[16]. Lamoth F, Schrenzel J, Greub G. Approches diagnostiques des bactéries intracellulaires et des germes fastidieux. *Rev Med Suisse*. 2014 ; 10 : 2130-6.

- [17]. Mazza-Stalder J, Nicod L, Janssens J. La tuberculose extrapulmonaire. *Rev Mal Respir.* 2012 Mars; 29(4): 566–78. DOI:10.1016/j.rmr.2011.05.021.
- [18]. Fikal S, Serhane H, Sajjai H, Aitbatahar S, Rachid H, Moumen N et al. Apport du GeneXpert dans le diagnostic de la tuberculose. *Rev Mal Respir.* 2016; 33A: 142. DOI:10.1016/j.rmr.2015.10.264.
- [19]. Trébuq A, Enarson D, Chiang C, Van Deun A, Harries A, Boillot F et al. Xpert® MTB/RIF for national tuberculosis programmes in low-income countries: when, where and how?. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 Décembre; 15 (12): 1567-72.
- [20]. Zeka A, Tasbakan S, C Cavusoglu. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF Assay for Rapid Diagnosis of Tuberculosis and Detection of Rifampin Resistance in Pulmonary and Extrapulmonary Specimens. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(12): 4138-41. DOI:10.1128/jcm.05434-11.
- [21]. Agrawal M, Bajaj A, Bhatia V, Dutt S. Comparative Study of GeneXpert with ZN Stain and Culture in Samples of Suspected Pulmonary Tuberculosis. *J Clin Diagn Res.* 2016 Mai; 10(5): DC09–DC12. DOI: 10.7860/JCDR/2016/18837.7755.
- [22]. Diop S, Massaly A, Ka D, Manga N, Fortes-Déguénonvo L, Ndour C et al. Utilisation du test GeneXpert pour le diagnostic de la tuberculose au service des maladies infectieuses du CHNU de Fann. *Pan Afrimed j.* 2016 Avril; 23: 244. DOI:10.11604/pamj.2016.23.244.7442 ;
- [23]. Organisation Mondiale de la Santé. Conditions à remplir dans les pays pour la mise en œuvre du système Xpert MTB/RIF et actions essentielles à ce niveau. WHO/HTM/TB/2011.12. Disponible à [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78098/WHO\\_HTM\\_TB\\_2011.12\\_fre.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78098/WHO_HTM_TB_2011.12_fre.pdf)
- [24]. Tang T, Liu F, Lu X, Huang Q. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for detecting Mycobacterium tuberculosis in a hospital in China. *J Int Med Res.* 2017 Avril; 45(2): 816-22. DOI: 10.1177/0300060517698618.
- [25]. Munir M, Rehman S, Aasim M, Iqbal R, Saeed S. Comparison of Ziehl-Neelsen Microscopy with GeneXpert for Detection of Mycobacterium Tuberculosis. *J. med. dent. sci.* 2015 Novembre; 14 (11): 56-60. DOI: 10.9790/0853-1411105660.
- [26]. Denking C, Schumacher S, Boehme C. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis : A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2014; 44: 435-46.
- [27]. Marouane C, Smaoui S, Kammoun S, Slim L, Messadi-Akrout F. Évaluation du GeneXpert® MTB/RIF dans la détection moléculaire de la tuberculose extra-pulmonaire et de la résistance à la rifampicine. *Médecine et maladies infectieuses. Médecine et Maladies Infectieuses.* 2016; 46(1), 20–24. DOI:10.1016/j.medmal.2015.10.012.
- [28]. Marlowe E, Novak-Weekley S, Cumpio J, Sharp SE, Momeny MA, Babst A, Carlson JS, Kawamura M, Pandori M. Evaluation of the Cepheid Xpert MTB/RIF assay for direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 2011; 49 (4): 1621-3
- [29]. Piatek A, Van Cleeff M, Alexander H, Coggin W, Rehr M, Van Kampen S et al. GeneXpert for TB diagnosis: planned and purposeful implementation. *Glob Health Sci Pract.* 2013;1(1):18-23. DOI: 10.9745/GHSP-D-12-00004.
- [30]. Ngahane B, Diatta A, Touré N, Dia Kane Y, Ba Diop S, Ndiaye E et al. Profil clinique, biologique et radiologique des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire au Centre Hospitalier Universitaire de Fann-Dakar. *Rev Mal Respir.* 2018 Janvier; 25(1): 22-6.
- [31]. Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires. GUIDE TECHNIQUE. Diagnostic de la tuberculose par examen microscopique direct des expectorations dans les pays à faibles revenus. Cinquième édition. Paris: COMPOGRAVURE IMPRESSION, BROCHAGE IMPRIMERIE CHIRAT; 2000.
- [32]. Asri H, Zegmout A, Bourkadi J. Apport du GeneXpert dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire à microscopie négative. *Rev Mal Respir.* 2018; 35: A167. DOI: 10.1016/j.rmr.2017.10.376.
- [33]. Kayantao D, Maïga I, Bougoudogo F, Pouabe Tchameni R, Keïta B, Sangare S. Tuberculose pulmonaire à microscopie négative en milieu hospitalier spécialisé à Bamako. *Médecine d'Afrique Noire.* 2001;48(6): 243-5.
- [34]. Wayzani M, Thiam K, Toure N, Dieme J, Mieufeu M. Pleurésie tuberculeuse : aspects diagnostiques au CHU de Fann de Dakar. *Rev Mal Respi.* 2015 Janvier; 32 : A213.
- [35]. Touré N, Wayzani M, Thiam K, Cissé M, Mbaye F. Apport de l'Xpert MTB/RIF dans le diagnostic étiologique des pleurésies tuberculeuses. *Rev Mal Respi.* 2017 Septembre; 34(7) : 758-64. DOI:10.1016/j.rmr.2017.01.003.
- [36]. Chakrabarti B, Davies P. Pleural tuberculosis. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2006; 65(1): 26-33. DOI:10.4081/monaldi.2006.582.
- [37]. Rakotoson J, Andrianasolo R, Rakotomiazao J, Vololontiana D, Ravahatra K, Rajoarifetra J et al. Etiologies des pleurésies exsudatives: à propos de 424 cas à Madagascar. *Pan Afr Med J.* 2011;9: 35.
- [38]. Du J, Huang Z, Luo Q, Xiong G, Xu X, Li W et al. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by Xpert MTB/RIF assay using pleural biopsy and pleural fluid specimens. *J Res Med Sci.* 2015 Janvier; 20(1): 26–31.
- [39]. Bemba E, Moukassa D, Ouedraogo A, Hardain F, Okombi O, Bopa R. Performance du GeneXpert MTB/RIF dans le Diagnostic de la Tuberculose Pleurale à Brazzaville : Étude Préliminaire. *Health Sci.* 2017 Septembre; 18 (3): 21-7.