

Research

Utilisation du test GeneXpert pour le diagnostic de la tuberculose au service des maladies infectieuses du CHNU de Fann

Use of GeneXpert test for the diagnosis of tuberculosis in the department of infectious diseases of FANN University Hospital

Sylvie Audrey Diop^{1,2,8}, Aminata Massaly¹, Daye Ka¹, Noel Magloire Manga^{1,3}, Louise Fortes-Déguénonvo¹, Cheikh Tidiane Ndour¹, Viviane Marie Pierre Cisse¹, Moussa Seydi¹

¹Clinique des Maladies Infectieuses, CHNU de Fann, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal, ²UFR Santé, Université de Thiès, Thiès, Sénégal, ³UFR Santé, Université de Ziguinchor, Ziguinchor, Sénégal

⁸Corresponding author: Sylvie Audrey Diop, Clinique des Maladies Infectieuses, CHNU de Fann, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal, UFR Santé, Université de Thiès, Thiès, Sénégal

Mots clés: Tuberculose, geneXpert, Afrique subsaharienne

Received: 07/07/2015 - Accepted: 05/04/2016 - Published: 27/04/2016

Abstract

Introduction: Nous avons réalisé ce travail pour montrer notre expérience d'utilisation du GeneXpert et évaluer son apport dans la confirmation du diagnostic de la tuberculose. **Méthodes:** Etude prospective descriptive et analytique de janvier à Décembre 2013. **Résultats:** Quatre vingt quatorze patients ont bénéficié du geneXpert pour le dépistage de la tuberculose toute localisation confondue. Le geneXpert avait été positif dans 62% des cas. Les images radiologiques fortement évocatrices de tuberculose était associées à un geneXpert positif dans 25% des cas. La recherche de BAAR réalisée chez 55 patients était positive dans 9 cas (16%). Le geneXpert était positif sur 46 frottis négatif (54%) et dans 89% sur les frottis positifs. La prévalence de la tuberculose extrapulmonaire était de 34%. Le taux de positivité était variable en fonction du type de prélèvement. Deux cas de résistance à la rifampicine ont été détectées. **Conclusion:** Le geneXpert a été d'un grand apport pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire mais la bacilloscopie reste incontournable.

Pan African Medical Journal. 2016; 23:244 doi:10.11604/pamj.2016.23.244.7442

This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/23/244/full/>

© Sylvie Audrey Diop et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Introduction: the aim of this study was to describe our experience with the use of GeneXpert and to evaluate its contribution to confirmation of the diagnosis of tuberculosis. Methods: descriptive, analytical and prospective study conducted from January 2013 to December 2013 Results: ninety-four patients underwent GeneXpert test for tuberculosis detection in patient in whom there is a clinical suspicion. GeneXpert was positive in 62% of cases. The radiological images which were highly suggestive of tuberculosis were associated with positive GeneXpert in 25% of cases. AFB was performed in 55 patients and was positive in 9 cases (16%) GeneXpert was positive in 46 sputum-negative (54%) and in 89% of sputum-positive. The prevalence of extrapulmonary tuberculosis was 34%. The positivity rate was variable depending on the type of sample. Two cases with rifampicine resistance were detected. Conclusion: GeneXpert was a great contribution to the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis but bacilloscopy remains essential.

Key words: Key words: Tuberculosis, geneXpert, sub-saharan Africa

Introduction

Dans les pays à ressources limitées où elle représente pourtant un véritable problème de santé publique, la confirmation de la tuberculose pose souvent problème en raison d'un plateau technique limité et de l'inconstance avec lesquelles les différents examens de confirmation sont réalisés. La mise en place de nouveaux outils, essentiellement de biologie moléculaire dont le test Xpert/MTB/ Rif ou GeneXpert® dont l'utilisation a été approuvée depuis Décembre 2010 par l'OMS a permis d'augmenter la sensibilité et surtout de raccourcir le délai de confirmation de la tuberculose [1-3]. Au Service des maladies Infectieuses et Tropicales du CHNU de Fann (SMIT), service de référence dans la prise en charge des pathologies infectieuses au Sénégal, la tuberculose demeure la première infection opportuniste. Toutes les études menées antérieurement dans ce service montraient que beaucoup de malades étaient traités sur des arguments indirects reposant avant tout sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et radiologiques autorisant la mise en route du traitement antibacillaire avant la confirmation diagnostique [4,5]. En 2012 grâce à un partenariat, le CHNU de Fann a disposé du GeneXpert qui est venu renforcer son plateau technique. C'est dans ce contexte que nous avons réalisé cette étude dont l'objectif était de montrer notre expérience d'utilisation du GeneXpert et d'évaluer son apport dans la confirmation des suspicions de tuberculose et dans la prise en charge des malades.

Méthodes

Il s'agissait d'une étude prospective, descriptive et analytique sur une période d'un an, allant de Janvier à Décembre 2013 qui a concerné des malades hospitalisés au service des maladies infectieuses de Fann pour suspicion de tuberculose âgés de 18 ans et plus et ayant bénéficié d'un test GeneXpert. La tuberculose était suspectée sur des arguments épidémiologiques (notion de contact tuberculeux, antécédents de tuberculose, terrain VIH); des arguments cliniques: chronicité du tableau, des signes d'imprégnation tuberculeuse; des arguments paracliniques: images radiologiques évocatrices et en fonction de la localisation; des arguments thérapeutiques: absence d'amélioration devant un traitement non spécifique bien conduit. Ces patients devaient bénéficier d'un bilan classique de tuberculose à savoir IDRT, recherche de BAAR. La culture n'était pas disponible. Le GeneXpert quant à lui, était utilisé comme test diagnostique complémentaire en cas de présomption de tuberculose multi résistante ou de tuberculose associée au VIH. La saisie des données a été faite par le logiciel Epi data et l'analyse par le logiciel Epi info version 3.5.4. Les

pourcentages ont été comparés par le test χ^2 . Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

Résultats

De Janvier à Décembre 2013, 94 patients suspects de tuberculose ont bénéficié d'un test GeneXpert. Il s'agissait en majorité d'homme avec un sexe ratio de 1,6. La moyenne d'âge était de 41 ans \pm 11 ans avec des extrêmes de 18 et 71 ans. L'atteinte pulmonaire était la plus fréquemment retrouvée (92,6%). La prévalence de la tuberculose extrapulmonaire était de 34,5% avec une prédominance des localisations méningées et péritonéales. La séroprévalence rétrovirale était de 72%, avec une prédominance du profil 1 (93%). Le taux de lymphocytes T CD4+ moyen était de $76 \pm 106/\text{mm}^3$ et la médiane de $42/\text{mm}^3$ avec des extrêmes de 1 à $498/\text{mm}^3$. Quarante-et-un pour cent (91%) des patients étaient en immunodépression sévère ($\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$). La recherche de BAAR avait été faite chez 55 patients, avec un taux de positivité de 16%. Le GeneXpert est revenu positif chez 58 patients soit une positivité de 62%. Nous n'avons pas noté de différence significative entre les résultats du GeneXpert corrélés au sexe ou à l'âge. Les images radiologiques d'infiltrats, de caverne et de miliaire étaient les plus observées et étaient associées à un geneXpert positif avec une différence statistiquement significative. Nous avons noté une performance du GeneXpert significativement plus élevée chez les patients séronégatifs (80%) que chez les patients VIH (54%) mais l'immunodépression sévère n'avait pas d'influence sur les résultats du GeneXpert. Le GeneXpert avait été positif sur les frottis négatifs dans 55% des cas et dans 89% des cas sur les frottis positifs. Les caractéristiques de la population d'étude sont résumées dans le Tableau 1. Le GeneXpert avait été réalisé sur les crachats (56 cas), les liquides des séreuses (12 cas), dans le LCR (8 cas), sur le liquide de lavage broncho-alvéolaire (5 cas), dans le liquide d'aspiration gastrique (6 cas), dans le pus (3 cas) et dans les urines (1 cas). La performance du GeneXpert était variable selon la nature des échantillons: dans les crachats (64,3%), dans le LCR (62,5%), dans le liquide d'aspiration gastrique (83,3%), dans le liquide des séreuses (50%) et dans le pus (66,7%). Les résultats du GeneXpert selon la nature du prélèvement sont résumés dans la Figure 1. Nous avons noté deux cas de résistance à la rifampicine confirmée par la culture avec antibiogramme.

Discussion

La tuberculose reste très fréquente à la clinique des maladies infectieuses de Fann. Les caractéristiques épidémiologiques

constatées chez nos malades sont proches de celles rapportées par d'autres auteurs dans des travaux menés au Sénégal et dans d'autres pays [4-6]. Nos recommandations ont légèrement différé de celles de l'OMS ou le GeneXpert est recommandé en première intention pour les patients VIH et les suspicions de résistance. Ceci certainement du fait des implications majeures au niveau des ressources. La bacilloscopie, examen pourtant rapide, peu coûteux, permettant de signer le caractère bacillifère (contagieux) de la tuberculose n'a pas été réalisée chez tous les malades. Cela est certainement le fait de la disponibilité du GeneXpert qui fait que cet examen n'a pas été systématique malgré les recommandations. Il sera donc difficile dans ce travail d'évaluer le taux de confirmation étiologique des suspicions de tuberculose avant la réalisation du GeneXpert. Dans tous les cas, les études menées antérieurement allaient de 20 à 30% selon le plateau technique disponible à l'époque [4]. A noter que le taux de positivité du GeneXpert retrouvé dans notre étude se rapproche de celui retrouvé dans le service de pneumologie du même hôpital et des données de la littérature [6,7]. La plupart des études sur le GeneXpert confirme la performance du GeneXpert par rapport à la bacilloscopie. En Tanzanie, Rachow et al avait eu 11 cas de GeneXpert positif sur 18 frottis négatifs avec une différence significative ($p = 0,001$) [8]. Zeka et al en Turquie, dans leur cohorte de 349 patients, avaient une positivité de 68,9% (24/35) sur les échantillons pulmonaires à frottis négatif [9]. D'autres études ont retrouvé une sensibilité du GeneXpert plus élevée dans les échantillons à frottis négatif [10,11]. Nos résultats confirment pour les patients qui en ont bénéficié, la haute sensibilité du GeneXpert par rapport à la bacilloscopie, comme démontré dans la plupart des études de validation du GeneXpert [10,12]. Nos résultats montrent que le GeneXpert était plus performant chez les patients non infectés par le VIH, ce qui se rapproche des résultats de Rachow en Tanzanie, Theron et Bates et al [8,13,14]. Par contre, nos résultats étaient contradictoires à ceux obtenus par O'Grady qui avait retrouvé une sensibilité significativement plus importante chez les patients vivant avec le VIH ($p = 0,03$) et par Nicol et al [11] chez des enfants ($p = 0,0042$) [15].

Il faut également noter que pour Nicol un deuxième prélèvement augmente les chances d'avoir un résultat positif [11]. Sur les 68 patients infectés par le VIH, 37 avaient un GeneXpert positif, soit 54% de positivité et sur les 25 patients séronégatifs, 20 avaient un GeneXpert positif, soit 80% de positivité, avec une différence significative ($p=0,02$). Nos résultats montrent que le GeneXpert était plus performant chez les patients non infectés par le VIH, ce qui se rapproche des résultats de Rachow en Tanzanie, Theron et Bates et al [8,12,13]. Par contre, nos résultats étaient contradictoires avec ceux de O'Grady qui avait retrouvé une sensibilité significativement plus importante chez les patients vivant avec le VIH ($p = 0,03$) et par Nicol et al chez des enfants ($p = 0,0042$) [14,15]. Globalement de notre étude, ressort une nette différence de positivité du GeneXpert, selon la nature du prélèvement. En effet nous avons noté plus de résultats positifs avec les expectorations (64%), les liquides des séreuses (pleurale, péritonéale et péricardique, avec 6 sur 12 échantillons), du LCR (5 sur 8 échantillons) et du liquide d'aspiration gastrique (5 sur 6 échantillons) sans différence significative ($p = 0,2$). La faible taille de notre population peut expliquer que certaines localisations soient sous estimées, mais aussi la difficulté de prélèvement de certains échantillons (biopsies ganglionnaires). Pour Tortioli, la sensibilité du GeneXpert était plus importante dans les biopsies, pus, LCR et liquides d'aspirations gastriques (sensibilité > 80%) que dans les liquides des séreuses (sensibilité < 50%) [11]. Zeka et al, dans leur cohorte, avaient conclu à une plus faible sensibilité du GeneXpert sur les prélèvements extrapulmonaires à frottis négatif (21/44, soit 47,7%) [9]. Nous pouvons expliquer cette variabilité dans les résultats par la différence des populations d'études et des types

d'échantillons. Globalement, grâce à l'argument supplémentaire du GeneXpert, nous avons pu avoir une confirmation étiologique pour environ 60% des patients. Le GeneXpert nous a de plus, permis de détecter une résistance à la rifampicine chez deux de nos patients. Ces résultats sont d'autant plus intéressants à signaler que nous étions confrontés à une difficulté d'accès à la culture.

Conclusion

Le GeneXpert a été d'un grand apport pour le dépistage précoce de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire mais également pour la détection de la résistance à la rifampicine, problème de plus en plus préoccupant, particulièrement dans un contexte où la culture n'était pas disponible en routine. Toutefois les examens classiques tels que l'examen microscopique, la radiologie restent la démarche de référence et devraient rester incontournables dans la prise en charge des patients suspects de tuberculose.

Etat des connaissances actuelle sur le sujet

- Des études antérieures sur le GeneXpert montrent son apport certain dans le diagnostic de confirmation de la tuberculose;
- Sa sensibilité est élevée par rapport à la bacilloscopie et à la culture mais variable selon le type de prélèvement

Contribution de notre étude à la connaissance

- Ce test est désormais disponible et utilisable au Sénégal et notre étude rapporte une de ses premières expériences d'utilisation;
- Cette étude a permis d'augmenter le nombre de tuberculose confirmée dans un contexte où la culture n'était pas disponible en routine et de comparer nos données à celles de la littérature internationale

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont contribué à la conduite du travail de recherche. Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

Remerciements

Nous remercions notre partenaire ESTHER Fann.

Tableau et figure

Tableau 1: Répartition des patients selon les caractéristiques épidémiologiques, clinique et paracliniques et les résultats du GeneXpert

Figure 1: Résultats du GeneXpert selon la nature des prélèvements sur lequel le GeneXpert a été réalisé

Références

1. Ninnet B, Roux-Lambart P, Schrenzela, Janssens JP. Nouveaux tests pour le diagnostic de la tuberculose. *Rev Mal Resp.* 2011; 28(6):823-833. **PubMed** | **Google Scholar**
2. Truffot-Pernot C, Virzis N. Les tests bactériologiques de la tuberculose maladie: standard et perspectives. *Rev Mal Resp.* 2011; 28(8):1034-1047. **PubMed** | **Google Scholar**
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809>. Consulté en mars 2015. **Google Scholar**
4. Fortes Déguénonvo L, Dieng AB, Seydi M, Dia Badiane NM, Diop SA, Manga NM, Ndour CT, Soumaré M, Diop BM, Sow PS. Aspects cliniques, paracliniques et pronostiques associés à la coinfection tuberculose/ VIH à Dakar, au Sénégal. *Rev Cames Série A.* 2010; 10:58-62. **PubMed** | **Google Scholar**
5. Soumaré M, Seydi M, Sow I, Diop SA, Senghor CS, Ndour CT, Diop BM, Sow PS. Tuberculose et SIDA à Dakar: étude rétrospective à propos de 630 cas. *Rev CAMES - Série A.* 2008; 06:97-100. **PubMed** | **Google Scholar**
6. Agodokpessi G, Ade G, Ade S, Wachinou AP, Affolabi D, Anagonou S, Gninafon M. Evaluation de la prise en charge de la co-infection tuberculose et VIH à Cotonou, Bénin. *Med Mal Inf.* 2012;42(11):561-566. **PubMed** | **Google Scholar**
7. Kouatcha Mieufo M, Thiam K, Wayzani M, Dia Kane Y, Toure Badiane NO. Apport du geneXpert dans le diagnostic de la tuberculose: Service de pneumologie Hopital de fann. *Rev Mal Resp.* 2014; 31(Supplement 1):A107. **PubMed** | **Google Scholar**
8. Rachow A, Zumla A, Heinrich N, Rojas-Ponce G, Mtafya B, Reither K, Ntinginya EN, O'Grady J, Huggett J, Dheda K, Boehme C, Perkins M, Saathoff E, Hoelscher M. Rapid and accurate detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum samples by Cepheid Xpert MTB/RIF assay: a clinical validation study. *PLoS One.* 2011; 6(6): 20458. **PubMed** | **Google Scholar**
9. Zeka AN, Tasbakan, S, Cavusoglu C. Evaluation of the GenXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens. *J ClinMicrobiol.* 2011; 49(12):4138-4141. **PubMed** | **Google Scholar**
10. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, Allen J, Tahirli R, Blakemore R, Rustomjee R, Milovic A, Jones M, O'Brien SM, Persing DH, Ruesch-Gerdes S, Gotuzzo E, Rodrigues C, Alland D, Perkins MD. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med.* 2010; 363(11):1005-1015. **PubMed** | **Google Scholar**
11. Tortoli E, Russo C, Piersimoni C, Mazzola E, Dal Monte P, Pascarella M, Borroni E, Mondo A, Piana F, Scarparo C, Coltella L, Lombardi G, Cirillo DM. Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *EurRespir J.* 2012;40(2):442-447. **PubMed** | **Google Scholar**
12. Bates M, O'Grady J, Maeurer M, Tembo J, Chilukutu L, Chabala C, Kasonde R, Mulota P, Mzyece J, Chomba M, Mukonda L, Mumba M, Kapata N, Rachow A, Clowes P, Hoelscher M, Mwaba P, Zumla A. Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in sub-Saharan Africa: a prospective descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(1):36-42. **PubMed** | **Google Scholar**
13. Theron G, Pinto L, Peter J, Mishra HK, Mishra HK, van Zyl-Smit R, Sharma SK, Dheda K. The use of an automated quantitative polymerase chain reaction (Xpert MTB/RIF) to predict the sputum smear status of tuberculosis patients. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(3): 384-388. **PubMed** | **Google Scholar**
14. Nicol MP, Workman L, Isaacs W, Munro J, Black F, Eley B, Boehme CC, Zemanay W, Zar HJ. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11(11):819-824. **PubMed** | **Google Scholar**
15. O'Grady J, Bates M, Chilukutu L, Mzyece J, Cheelo B, Chilufya M, Mukonda L, Mumba M, Tembo J, Chomba M, Kapata N, Maeurer M, Rachow A, Clowes P, Hoelscher M, Mwaba P, Zumla A. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay at a tertiary care referral hospital in a setting where tuberculosis and HIV infection are highly endemic. *Clin Infect Dis.* 2012;55(9):1171-1178. **PubMed** | **Google Scholar**

Tableau 1: répartition des patients selon les caractéristiques épidémiologiques, clinique et paracliniques et les résultats du GeneXpert

Variables		Effectif	GeneXpert		p
			Positif	Négatif	
Sexe	Masculin	48	30	18	0,2
	Féminin	46	39	15	
Tranches d'Age	<25ans	08	6	2	0,2
	[25-45[52	28	24	
	≥45	34	24	10	
Nouveaux cas	Oui	84	56	28	0,3
	Non	10	02	08	
Tuberculose	Pulmonaire	59	38	21	0,03
	extrapulmonaire	35	20	15	
Sérologie VIH	Positive	25	20	05	0,05
	Négative	69	37	32	
Taux de CD4	<200	62	01	03	0,06
	[200-350[02	01	03	
	>350	04	08	01	
Bacilloscopie	Positive	09	24	01	0,013
	Négative	46	24	22	

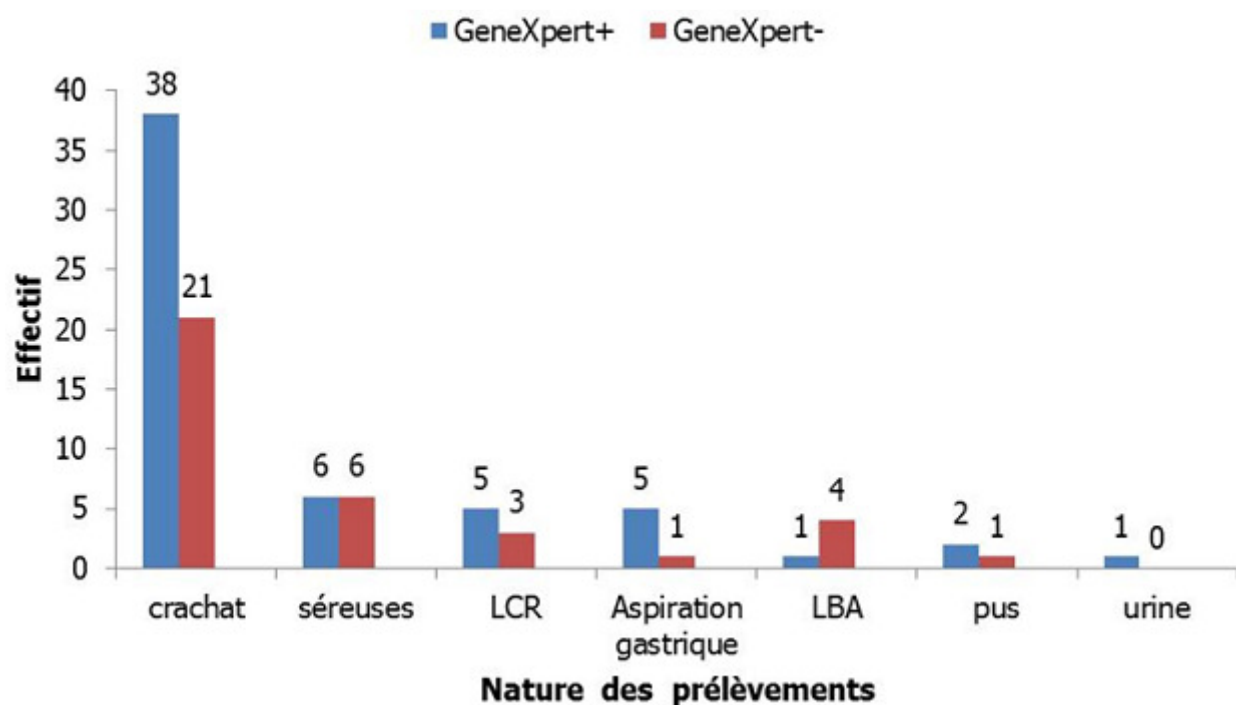


Figure 1: Résultats du GeneXpert selon la nature des prélèvements sur lequel le GeneXpert a été réalisé