

Apport du Test Xpert MTB/RIF dans le diagnostic et le traitement de la tuberculose.**The contribution of the Xpert MTB / RIF test in the diagnosis and treatment of tuberculosis**

Hassan HE¹, Komba YB¹-Etoughe FN¹, Ihibane F¹, Soraa N², Tassi N¹

1 : Service des maladies infectieuses-CHU Mohamed VI- Université Cadi Ayyad-Marrakech.

2 : Service de Microbiologie- CHU Mohammed VI - Université Cadi Ayyad- Marrakech

Auteur correspondant : Dr Hassan HABONE. Service des maladies infectieuses-CHU Mohamed VI- Université Cadi Ayyad-Marrakech Email : habonehassan8@gmail.com

Résumé

Objectif: déterminer l'apport du test Xpert MTB/RIF dans le diagnostic de la tuberculose par rapport aux autres moyens diagnostics.

Matériels et Méthodes Étude rétrospective descriptive et analytique, ayant porté sur l'ensemble des patients traités pour une tuberculose entre janvier 2015 et mars 2020 au service des maladies infectieuses du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Résultats : Au total, 191 patients ont été colligés. Le sexe masculin prédominait avec 58,1% et l'âge moyen était de 40 ans avec des extrêmes entre 17 et 69ans. Cent trente-deux patients ont bénéficié d'un Gène Xpert. La positivité de la microscopie, de la culture et du Gène Xpert était respectivement de 10%, 89,5% et de 56,8%. Le Gène Xpert était positif chez 58 patients après une microscopie négative soit 77,3%. Le taux de positivité était variable en fonction du type de prélèvement 72,7% dans le liquide céphalo-rachidien, 66,7% dans le liquide pleurale et 57,5% dans les expectorations. Quatre cas de résistante à la rifampicine a été retrouvée (5,3%). Le délai moyen thérapeutique était de 4 jours pour les patients avec un test Xpert MTB/RIF positif et de 13 jours chez les patients dont la PCR était négative.

Conclusion : le Gène Xpert a permis un diagnostic rapide tout en réduisant le délai thérapeutique et diminuant la durée de contagiosité. Toutefois un Gène Xpert négatif n'exclut pas le diagnostic de la tuberculose.

Mots clés: Tuberculose, Test Xpert MTB/RIF, Diagnostic

Abstract

Objective: to determine the contribution of the Xpert MTB / RIF test in the diagnosis of tuberculosis compared to other diagnostic means.

Design: Descriptive, analytical and retrospective study, covering all patients treated for tuberculosis between January 2015 and March 2020 in the infectious diseases department of the Mohammed VI University Hospital in Marrakech.

Results: 191 patients were identified. The male gender predominated with 58,1% and the average age was 40 years with extremes between 17 and 69 years. One hundred and thirty-two patients benefited from the Gene Xpert. The positivity of microscopy, culture and the Gene Xpert was 10%, 89, 5% and 56, 8%, respectively. The Gene Xpert was positive in 58 sputum-negative (77.3%). The positivity rate was variable depending on the type of sample 72, 7% in cerebrospinal fluid, 66, 7% in pleural fluid and 57, 5% in sputum. Four cases (5, 3%) with rifampicin resistance was found. The mean treatment time was 4 days for patients with a positive Xpert MTB / RIF test and 13 days for patients whose PCR was negative.

Conclusion: the Xpert Gene allowed rapid diagnosis while reducing the therapeutic time and reducing the duration of contagiousness. However, a negative Xpert Gene does not rule out the diagnosis of tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis, Xpert MTB / RIF test, Diagnosis

Introduction

La tuberculose demeure un problème majeur de santé publique et reste encore l'une des maladies infectieuses causant le plus de décès dans le monde. Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), elle est l'une de premières causes de mortalité dans le monde. En 2019, 10 millions de personnes ont contracté et 1,2 millions en sont décédées dont 208000 sujets vivant avec le VIH [1]. Le Maroc reste un pays endémique, les dernières estimations de l'OMS rapportaient 36 000 cas de tuberculose pour l'année 2016, soit une incidence de 103 cas pour 100.000 habitants [2]. Il est estimé que pour la même année 3 300 décès étaient liés à cette maladie dans la population générale, soit un taux de mortalité de 9,3 pour 100 000 habitants [2]. Malgré les efforts déployés pour améliorer le diagnostic de la tuberculose celle-ci reste toujours un problème majeur chez les patients vivant avec le VIH entraînant un polymorphisme clinique et une forme

Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective et analytique ayant porté sur l'ensemble de patients hospitalisés dans le service de maladies infectieuses du CHU Mohamed VI de Marrakech (Maroc) pour tuberculose toutes formes confondues de janvier 2015 à mars 2020. Au total 191 patients ont été inclus dans l'étude. Le recueil des données a été réalisé à partir du dossier médical. Une fiche de données a été utilisée comportant des données épidémiologiques, cliniques et microbiologiques. Des différents échantillons selon la localisation dans le but diagnostique étaient recueillis sur place au près du patient, puis examinés au microscope après coloration au Ziehl Nielsen pour mettre en évidence la présence de bacille acido alcool résistant (BAAR). Tous les prélèvements étaient mis en culture pour identifications des mycobactéries sur milieu liquide et solide. Les échantillons d'expectoration et extra pulmonaires ont été traités par le Gène Xpert qui est un système basé sur la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) en temps réel qui détecte l'ADN de *Mycobacterium tuberculosis* et les mutations qui confèrent la

Résultats

Au cours de cette étude nous avons recensé 191 patients traités pour tuberculose. Le diagnostic biologique a été confirmé chez 171 patients, tandis que chez les 20 autres patients, le diagnostic a été

à microscopie négative de plus en plus croissante [3,4].

Le diagnostic de la tuberculose repose sur l'identification microbiologique du *Mycobacterium tuberculosis* par l'examen microscopique de frottis qui est de réalisation simple, peu coûteux et accessible en première intention [5]. La culture reste le gold standard pour le diagnostic de la tuberculose cependant cette technique ne permet pas un diagnostic rapide. Face à ces difficultés qu'en décembre 2010, l'OMS a approuvé l'utilisation du test Xpert MTB/RIF pour les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose dans les pays en voie de développement pour un diagnostic précoce [6]. Depuis 2014, l'utilisation du Gène Xpert a été adoptée dans le programme national de lutte contre la tuberculose (PNLAT) au Maroc à l'échelle nationale et remplace la microscopie dans le PNLAT de 2020[2]. L'objectif de cette étude est de déterminer l'apport du test Xpert MTB/RIF dans le diagnostic de la tuberculose.

résistance à la Rifampicine en moins de 120 minutes [7]. Selon les définitions de programme de lutte contre la tuberculose au Maroc : On parle d'un cas confirmé bactériologiquement lorsque la positivité de l'échantillon biologique a été établie par examen microscopique de frottis, mise en culture ou un test Xpert MTB/RIF : c'est une amplification par PCR en temps réel avec des sondes spécifiques des régions mutées en détectant les mutations du gène *rpoB* qui réfèrent la résistance à la RIF. Un cas probable ou possible est défini comme un sujet qui ne remplit pas les critères de confirmation bactériologique et que le diagnostic est retenu sur la base d'anomalies radiographiques ou d'une histologie évocatrice et des arguments épidémiologiques et cliniques. Toutes les données ont été saisies et analysées statistiquement par le logiciel SPSS 21. Les variables quantitatives ont été exprimées par la moyenne et l'écart-type et les variables qualitatives par des proportions et des pourcentages. Les pourcentages ont été comparés par le test chi². Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative

retenu devant un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques, biologiques ou histologique ainsi que la réponse au traitement. L'âge moyen des patients était de 40 ans avec des extrêmes allant de 17 à 69 ans. Le sexe ratio était de 1,3 avec une prédominance masculine. Les

principales caractéristiques socio-démographiques des patients sont indiquées dans le tableau I. Pour les cas confirmés de tuberculose : l'examen direct était positif chez 17(10%) patients, la culture était positive chez 171(89,5%) patients et le Gène xpert était positive chez 75 sur 132 patients testés (56,8%). Pour les patients dans le diagnostic n'étaient pas confirmés, ils agissaient de 8 cas de méningo-encéphalites, 8 cas de tuberculose ganglionnaire, 3 cas de spondylodiscite et de 3 cas de tuberculomes cérébraux.

Le Gène Xpert MTB/RIF a permis de poser le diagnostic chez 58 patients dont l'examen direct était négatif soit une positivité de 77,3% (58/75) avec une différence significative ($p=0$). La culture a pu redresser le diagnostic dans 37 cas (65%) chez les patients qui avaient un examen direct et un Gène Xpert MTB/RIF négative avec une différence significative ($p=0$). Le résultat est illustré dans le tableau I.

Tableau I : Comparaison du test Gène Xpert MTBRIF par rapport à l'examen direct et la culture

	Effectifs	Gène xpert		P
		Positif	Négatif	
Examen direct	Positif	17	17	0
	Négatif	115	58	57
Culture	Positive	112	75	37
	Négative	20	0	20

La positivité du Gène Xpert MTB/RIF était variable selon la nature des échantillons sans différence significative ($p=0,2$), (voir Tableau II). Parmi les patients vivant avec le VIH (PvVIH), le Gène xpert a été réalisé chez 39 patients et était positive chez 24 patients soit une positivité de 61,5% contre 54,8% chez les patients séronégatifs, nous avons trouvé aucun lien entre le statut immunitaire et résultat du Gène xpert ($p=0,47$), (voir Tableau III).

Tableau II : Résultat du Gène Xpert en fonction du statut immunitaire (VIH)

	Gène xpert positive	Gène xpert négative	P
VIH positif	24	15	0,47
VIH négatif	51	42	
Total	75	57	

Le délai moyen diagnostique chez les patients avec Gène Xpert positif était de 2 jours contre 30 jours chez ceux avec Gène Xpert négatif. Le délai moyen thérapeutique avec les différents moyens diagnostiques étaient les suivants : 4 jours pour les patients avec un test Xpert MTB/RIF positif contre 13 jours pour les patients avec un Gène Xpert négative. Quatre cas de résistance à la rifampicine

ont été retrouvés soit 5,3% dont 3 patients vivant avec le VIH.

Tableau III : Résultats de la PCR dans les différents prélèvements.

Prélèvement	PCRpositive	PCRNégative	Positivité %
Expectorations	38	28	57,5
Liquide céphalo-rachidien	21	8	72,7
Biopsie ganglionnaire	6	7	46,1
Ponction des pus	5	5	50
Lavage broncho-alvéolaire	2	5	28,5
Liquide pleurale	2	1	66,7
Liquide d'ascite	1	3	25

Discussion :

La grande difficulté de la lutte antituberculeuse à travers le monde demeure la disponibilité de moyen de diagnostic rapide sensible dans les pays en voie de développement. L'examen microscopique occupe une place prépondérante simple et facile à réaliser, il constitue l'examen de première intention avec une sensibilité médiocre comparée à la culture car pour détecter le *Mycobacterium Tuberculosis*, il faudrait une charge bactérienne importante $10^5/ml$ [6]. Avec une positivité faible de 10% dans notre étude, ce qui reste inférieure par rapport à ceux retrouvés dans la littérature ou la sensibilité de l'examen direct variait de 85% à 65% [7,8]. En grande partie cette variabilité de performance diagnostique est liée à l'hétérogénéité des patients à la qualité des prélèvements, à la richesse bacillaire des expectorations et à l'expérience du technicien [7]. Le Gène xpert MTB/RIF est un test rapide basé sur la biologie moléculaire qui permet de poser simultanément le diagnostic et d'évaluer la résistance à la rifampicine en moins de 2 heures [7]. La pratique d'un test Xpert MTB/RIF paraît apporter un plus au diagnostic des cas de tuberculose non identifiés par la microscopie. Sur les 132 patients ayant bénéficiés du test, la positivité du test était de 56,8% contre 77,3% chez les patients dont l'examen direct initiale était

négatif avec une différence significative ($p=0$). Cette performance par rapport au test standard conventionnel est rapportée dans la plupart de la littérature [9,10]. Théron et al ont trouvé une sensibilité de 55% de cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative [11]. Dans une cohorte de 349 patients en Turquie la positivité du Gène Xpert était de 68,9% sur les échantillons pulmonaires à frottis négatif [12]. Cette bonne sensibilité de l'Xpert MTB/RIF permet d'éviter la réalisation des examens plus invasifs tels que la fibroscopie bronchique. Sur les 39 patients infectés par le VIH, 24 avait un Gène xpert positive soit 61,5% contre 54.8%. Il ressort de notre étude qu'il n'a aucun lien entre le statut immunitaire et résultat du Gène xpert ($p=0,47$). Par contre d'autres auteurs avaient trouvés une sensibilité significativement plus importante chez PvVIH ($p=0.03$) [13,14]. Dans les séries de Rachow en Tanzanie, Théron et al et de Sylvie, cette sensibilité était plus importante chez les patients séronégatifs [9, 11,15]. Dans une étude multicentrique menée par Boeheme et al, l'infection par le VIH était associée significativement à une baisse de la sensibilité du test Gène Xpert pour le dépistage de la tuberculose pulmonaire [16]. Dans notre étude, la positivité de la culture était de loin meilleure par rapport à l'examen direct et le Gène Xpert avec une positivité de 89,5%. Celle-ci était positive chez 37 soit 65% patients chez qui initialement l'examen direct et Gène Xpert étaient négatifs avec une différence significative ($p=0$). Des chiffres plus bas ont été rapportés dans la série de Tang en chine 34% [17]. L'absence de détection du *Mycobacterium* par le Gène Xpert pourrait s'expliquer par le fait que les échantillons sont mal traités et de quantité insuffisante [17]. Dans cette présente étude nous avons remarqué une variation de sensibilité du Gène Xpert selon la nature de l'échantillon sans différence significative ($p=0.2$). En effet, la positivité était supérieure à 50% dans liquide céphalo-rachidien et dans la ponction de pus comparée à celle réalisée dans la biopsie ganglionnaire et le liquide d'ascite. Ce taux 66,7% retrouvé dans le liquide pleural est du au fait qu'elle a été réalisée que chez 3 patients (2/1). Ces résultats confirment la performance du Gène Xpert dans le diagnostic de la tuberculose extra-pulmonaire malgré la nature pauci-bacillaire des échantillons. Par contre nos résultats restent inférieurs à ceux de la littérature qui ont retrouvé des chiffres plus élevés avec une sensibilité de 100% [9,18]. Cette variation de la sensibilité du Gène Xpert selon le type des prélèvements s'expliquerait par le fait que la charge de la mycobactérie est variable selon les différents compartiments [11]. La pratique du Gène Xpert améliore non seulement le dépistage de la tuberculose mais permet aussi de réduire le délai du diagnostic et rend précoce le démarrage des antituberculeux. C'est aussi un moyen considérable

dans la réduction de charge de travail du personnel au niveau des laboratoires pourquoi parce qu'ils ont moins d'échantillons à traiter comparé à l'examen microscopique. Dans notre étude, le délai thérapeutique était de 4.05 jours pour les patients avec un test Xpert MTB/RIF positif et de 13 jours pour les patients avec un Gène Xpert négatif. Nos résultats se rapprochent de ceux obtenus dans la littérature qui était de 4 jours [19,20]. Dans une étude multicentrique réalisée par Boeheme et al, le délai médian de traitement de la tuberculose à frottis négatif est passé de 56 à 5 jours avec l'utilisation du Gène xpert [21]. Au service de pneumologie du CHU de Mohamed à Marrakech, le délai thérapeutique retrouvé dans leur étude était de 5 jours [22]. L'une des principaux avantages du Gène Xpert est le renseignement sur le caractère résistant ou non à la rifampicine en moins de deux heures. Dans notre étude le taux de résistance était de 5,3%. Cette fréquence reste inférieure à celles trouvées dans d'autres études 20,8% et 12,5% [14,23]. Ce taux de résistance reste plus faible dans une autre étude faite dans notre CHU mais dans le service de pneumologie 9,3% [24].

Conclusion

Le Test Gène Xpert permet de raccourcir le délai du diagnostic, d'accroître le taux de détection de la tuberculose et de dépister précocement les cas de résistance à la Rifampicine. Son utilisation systématique couplée à la culture permettrait de mieux diagnostiquer la tuberculose dans notre milieu où la tuberculose est endémique. Toute fois un Gène Xpert négatif n'exclut en cas le diagnostic de la tuberculose.

Conflit d'intérêt : Aucun

Références

- [1] OMS. Rapport sur la tuberculose dans le monde 2020 : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337571>
- [2] Ministère de sante marocain plan stratégique national pour la prévention et contrôle de la tuberculose au Maroc 2018-2021 :17-8
- [3] Corbett EL, Charalambous S, Moloji VM, Fielding K, Grant AD, Dye C, et al. Human Immunodeficiency Virus and the Prevalence of Undiagnosed Tuberculosis in African Gold Miners. *Am J Respir Crit Care Med*.2004; 170(6):673-9
- [4] Slim-Saidia L, Mehiri-Zeghala E, Ghariania A, Tritarb F. New diagnosis methods of tuberculosis *Pneumolo Clin* 2015;71(2): 110-2.
- [5] World Health Organization: Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. World Health Organization, Geneva, 2011.
- [6] Lawn SD, Nicol MP. Xpert® MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a

new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. *Fut Microbiol.*2011; 6(9):1067-82.

[7]Horo K, N'Guessan R, Koffi MO, Kouamé-N'Takpé N, Koné A, Samaké K, et al. Use of the Xpert® MTB/RIF test in routine screening of new cases of pulmonary tuberculosis in an endemic area. *Rev Mal Respir.* 2017;34(7):749-57.

[8]Hervé C, Bergot E, Veziris N, Blanc F-X. La tuberculose en 2015 : du diagnostic à la détection des formes résistantes. *Rev Mal Respir.* 2015;32(8):784-90.

[9]Diop SA, Massaly A, Ka D, Manga NM, Fortes-Déguénonvo L, Ndour CT, et al. Utilisation du test GeneXpert pour le diagnostic de la tuberculose au service des maladies infectieuses du CHNU de Fann. *Pan Afr Med J.*2016; 23(1).

[10]Opota O, Senn L, Prod'hom G, Mazza-Stalder J, Tissot F, Greub G, et al. Added value of molecular assay Xpert MTB/RIF compared to sputum smear microscopy to assess the risk of tuberculosis transmission in a low-prevalence country. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22(7):613-9.

[11]Theron G, Peter J, van Zyl-Smit R, Mishra H, Streicher E, Murray S, et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in a High HIV Prevalence Setting. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184(1):132-40.

[12]Zeka AN, Tasbakan S, Cavusoglu C. 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

[13]O'Grady J, Bates M, Chilukutu L, Mzyece J, Cheelo B, Chilufya M, et al. 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):1171-8.

[14]Lupande D, Kaishusha D, Mihigo C, Itongwa M, Yenga G, Katchunga P. GeneXpert MTB/RIF dans le dépistage de la tuberculose pulmonaire à l'Hôpital Provincial Général de Référence de Bukavu, à l'Est de la République Démocratique du Congo: quelles leçons tirées après 10 mois d'utilisation? *Pan Afr Med J.* 2017; 27

[15]Rachow A, Zumla A, Heinrich N, Rojas-Ponce G, Mtafya B, Reither K, et al. Rapid and accurate

detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum samples by Cepheid Xpert MTB/RIF assay : a clinical validation study. *PLoSOne.*2011; 6(6): 20458.

[16]Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005-15.

[17]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; 45(2):816-22.

[18] Diallo AB, Kollo AI, Camara M, Lo S, Ossoga GW, Mbow M, et al. Performance of GeneXpert MTB / RIF® in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in Dakar: 2010-2015. *Pan Afr Med J.* 2016; 25:129.

[19] Cox HS, Mbhele S, Mohess N, Whitelaw A, Muller O, Zemanay W, et al. Impact of Xpert MTB/RIF for TB Diagnosis in a Primary Care Clinic with High TB and HIV Prevalence in South Africa: A Pragmatic Randomised Trial. *PLOS Med.*2014;11(11):e1001760.

[20]Schmidt BM, Geldenhuys H, Tameris M, Impact of Xpert MTB/RIF rollout on management of tuberculosis in a South African community. *S Afr Med J.* 2017; 107(12):1078-81.

[21]Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, et al Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet.* 2011; 377 (9776): 1495-505.

[22] Rachidi M, Sajjai H, Serhane H, Batahar SA, Amro L. Apport du GeneXpert dans le diagnostic de la tuberculose en milieu hospitalier. *Rev Mal Respir.*2017;34 ; Suppl 220.

[23]Toloba Y, Cissé AB, Soumaré D, Ouattara K, Kanouté T, Koné D, et al. Apport du GeneXpert dans le diagnostic de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine au Mali après 22 mois d'acquisition. *Rev Mal Respir.* 2017;34, Suppl : 216-7.

[24]S.Fikal, H.Serhane, H.Sajjai, S.Aitbatahar, H.Rachidi, N.Moumen et al. Apport du GeneXpert dans le diagnostic de la tuberculose. *Rev Mal Respir.*2016 jan 33 ; suppl.