



Article Original

Performance du GeneXpert MTB/RIF dans le Diagnostic de la Tuberculose Pleurale à Brazzaville : Étude Préliminaire

Performance of GeneXpert MTB / RIF in the diagnosis of pleural tuberculosis in Brazzaville: A preliminary report

Esthel Lee Presley Bemba^{1,2,*}, Donatien Moukassa^{2,3}, Abdoul Risgou Ouedraogo⁴, Franck Hardain Okemba Okombi^{1,2}, Régis Gothard Bopaka¹, Paulvon Phérol Koumeke¹, Kevin Boris Ossale Abacka, Joseph Mboussa^{1,2}

RÉSUMÉ

1-Service de pneumo-phtisiologie, CHU de Brazzaville, Congo, B.P.:32 Brazzaville, Congo.
2-Faculté des sciences de la Santé, Université Marien Ngouabi, Brazzaville, Congo.
3-Service d'anatomie-pathologie, Hôpital General de LOUANDJILI, Pointe-Noire, Congo.
4- Service de Pneumologie, CHU Yalgado Ouédraogo. Ouagadougou, Burkina Faso.

Auteur correspondant :
Dr Bemba E.L.P. Service de Pneumologie CHU de Brazzaville. BP 32 Brazzaville Congo.
Adresse personnel le :
01, rue Bouzala Mougali ; BP : 32 Brazzaville, Congo
Email : bemba1@gmx.fr
Téléphone : 00242 068202651

Mots-Clés : Tuberculose pleurale, Genexpert /MTB RIF, Congo
Keywords: Tuberculosis pleural, Genexpert / MTB RIF, Congo

Introduction. Le diagnostic de la tuberculose pleurale reste un réel défi, car il repose sur l'histopathologie et la culture des tissus pleuraux qui impliquent une procédure invasive, une expertise et des équipements appropriés souvent indisponibles dans nos unités de soins. Le GeneXpert MTB RIF a été largement évalué sur les expectorations mais les données sur ses performances dans la tuberculose pleurale sont rares. L'objectif de cette étude était d'évaluer la performance du GeneXpert MTB RIF dans le diagnostic de la tuberculose pleurale au Congo. **Méthodologie.** Les patients consentants, présentant une pleurésie exsudative lymphocytaire ont été soumis à une ponction biopsie pleurale. Les prélèvements ont fait l'objet d'analyses : GeneXpert MTB RIF pour le liquide pleural et l'histopathologie pour les fragments biopsiques de la plèvre. La sensibilité, spécificité, la VPP et la VPN du GeneXpert MTB RIF sur le liquide pleural dans le diagnostic de la tuberculose pleurale ont été calculées en utilisant histopathologie des pièces biopsiques pleurales comme gold standard. **Résultats.** Sur les 42 patients inclus, 25 soit 59,52% avaient une analyse histopathologique confirmant la tuberculose. Le GeneXpert MTB RIF a permis d'isoler le *Mycobacterium tuberculosis* chez 05 cas/25 soit 20% d'entre eux. La sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 20%, 100%. La VPP et la VPN étaient respectivement de 100% et 45, 95%. **Conclusion.** Le test du GeneXpert MTB RIF présente des limites dans le diagnostic de la tuberculose pleurale. Au vu de ces résultats il ne serait pas judicieux de l'utiliser comme seul moyen de diagnostic de la tuberculose pleurale.

ABSTRACT

Introduction. The diagnosis of pleural tuberculosis is a real challenge because it is based on the histopathology and culture of pleural tissue which involve an invasive procedure, expertise and appropriate equipment often unavailable in our care units. GeneXpert MTB RIF has been extensively evaluated on sputum but data on its performance in pleural tuberculosis are rare. The objective of this study was to evaluate the performance of GeneXpert MTB RIF in the diagnosis of pleural tuberculosis in Congo. **Methods.** Consenting patients with lymphocytic exudative pleurisy were subjected to pleural biopsy. The samples were analyzed: GeneXpert MTB RIF for pleural fluid and histopathology for biopsy fragments of the pleura. The sensitivity, specificity, PPV and NPV of GeneXpert MTB RIF on pleural fluid in the diagnosis of pleural tuberculosis were calculated using histopathology of pleural biopsy parts as gold standard. **Results.** 42 patients were included, and 25 (59.52%) had histopathological findings confirming tuberculosis. The GeneXpert MTB RIF allowed isolating *Mycobacterium tuberculosis* in 5/25 or 20% of them. Sensitivity and specificity were 20% and 100%, respectively. The PPV and NPV were 100% and 45.95%, respectively. **Conclusion.** The GeneXpert MTB RIF test has significant limitations in the diagnosis of pleural tuberculosis. In view of these results, it would not be appropriate to use it as the only means of diagnosing pleural tuberculosis.

INTRODUCTION

La tuberculose constitue un véritable problème de santé publique. En effet on estime qu'environ un tiers de la population mondiale est infectée par le *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) [1]. L'avènement du VIH/SIDA ajouté aux conditions socioéconomiques défavorables des populations augmente la vulnérabilité de cette maladie [2]. Au Congo-Brazzaville, la tuberculose est une préoccupation majeure. Sa prévalence est d'environ 462 cas pour 100.000 habitants, avec une incidence de 382 cas pour 100.000 habitants par an. La coinfection TB-VIH est de 29 % avec une prévalence du VIH évaluée à 3,2 % dans la population générale [3,4]. La coinfection TB-VIH a augmenté l'incidence de la tuberculose extra pulmonaire. Et la tuberculose pleurale est la deuxième localisation de la TB extrapulmonaire après l'adénite tuberculeuse [5]. Son incidence a doublé au cours des 20 dernières années en raison de la pandémie de VIH [5]. La tuberculose pleurale représentait 82% de tous les épanchements pleuraux dans une étude menée au Rwanda [6] et 91% des épanchements pleuraux exsudatifs dans une étude en Ouganda [7], au Congo 84% [8]. Le diagnostic de la tuberculose pleurale à partir des méthodes classiques (la microscopie directe et la culture du liquide pleural), est décevant. Seule l'histopathologie du tissu pleural a une sensibilité variable allant de 50 à 97% [9-12]. Or, la biopsie pleurale est un examen invasif dont la réalisation nécessite des compétences et des équipements appropriés qui sont souvent indisponibles dans nombreux de nos centres de santé. Ainsi, des tests plus rapides, tels que des tests d'amplification des acides nucléiques, permettraient un diagnostic plus précis de la tuberculose pleurale et contribueraient à l'initiation précoce du traitement antituberculeux. Le test Xpert MTB / RIF (GeneXpert) est un test entièrement automatisé d'échantillons d'acide nucléique en temps réel qui détecte le MTB et la résistance à la rifampicine en 2 heures [13 - 15]. L'excellente performance du test Xpert MTB / Rif a été principalement démontrée dans les échantillons de crachats, mais il existe une rareté de données sur sa performance dans les échantillons de la tuberculose extra pulmonaire [16-21] y compris le diagnostic de tuberculose pleurale.

Au Congo, malgré l'existence du GeneXpert MTB/RIF depuis novembre 2013, aucune étude n'a été réalisée pour déterminer l'utilité de ce test dans le diagnostic rapide de la tuberculose pleurale. C'est dans ce contexte que nous nous sommes proposé de mener cette étude qui

avait pour objectif de déterminer la performance sur le liquide pleural pour le diagnostic de tuberculose pleurale.

MÉTHODOLOGIE

Type-Cadre-Période d'étude

Il s'agit d'une étude transversale, analytique qui s'est déroulée du 1^{er} Janvier au 31 Aout 2016 ; soit une période de mois (08) mois au service de Pneumologie du CHU de Brazzaville, service de référence dans la prise en charge des pathologies respiratoires dont la tuberculose.

Patients

La population générale de notre étude était constituée de tous les patients suspects de tuberculose pleurale hospitalisés dans le service de pneumologie du CHU de Brazzaville. Nous avons inclus tout patient i) âgé d'au moins 18 ans, quelque soit le sexe ; ii) présentant une pleurésie à liquide clair exsudative selon les critères de Light (Tableau 1) [22], lymphocytaire de moyenne et grande abondance associée aux signes cliniques faisant suspecter une tuberculose pleurale; iii) et ayant donné son consentement éclairé. Nous n'avons pas inclus les patients déjà sous antituberculeux depuis au moins 2 semaines ou présentant une contre-indication à la biopsie pleurale.

Les variables étudiées étaient : épidémiologiques (sexe, âge, statut VIH), clinique (Toux, dyspnée, douleur thoracique, fièvre, amaigrissement, anorexie, sueurs nocturnes, asthénie physique), paracliniques (cytologie, biochimie et bacilloscopie du liquide pleural ; histopathologie des fragments pleuraux à la recherche de la présence du granulome giganto-épthéliocellulaire avec nécrose caséuse centrale ; étude moléculaire à la recherche du génome du *Mycobacterium tuberculosis* dans le liquide pleural).

Définitions opérationnelles

Délai de diagnostic

Correspond à la période allant du début de symptômes au diagnostic de la tuberculose pleurale. Les dates imprécises concernant un évènement particulier (apparition d'un symptôme, date de consultation), telles que « début de mois », « milieu de mois » ou « fin de mois », ont été retranscrites, respectivement, en 1^{er}, 15^{ème} et 30^{ème} jour du mois.

Patient suspect de tuberculose pleurale

Tout patient présentant une pleurésie exsudative lymphocytaire associée aux signes d'imprégnation tuberculinique.

Déroutement de l'étude (Figure 1)

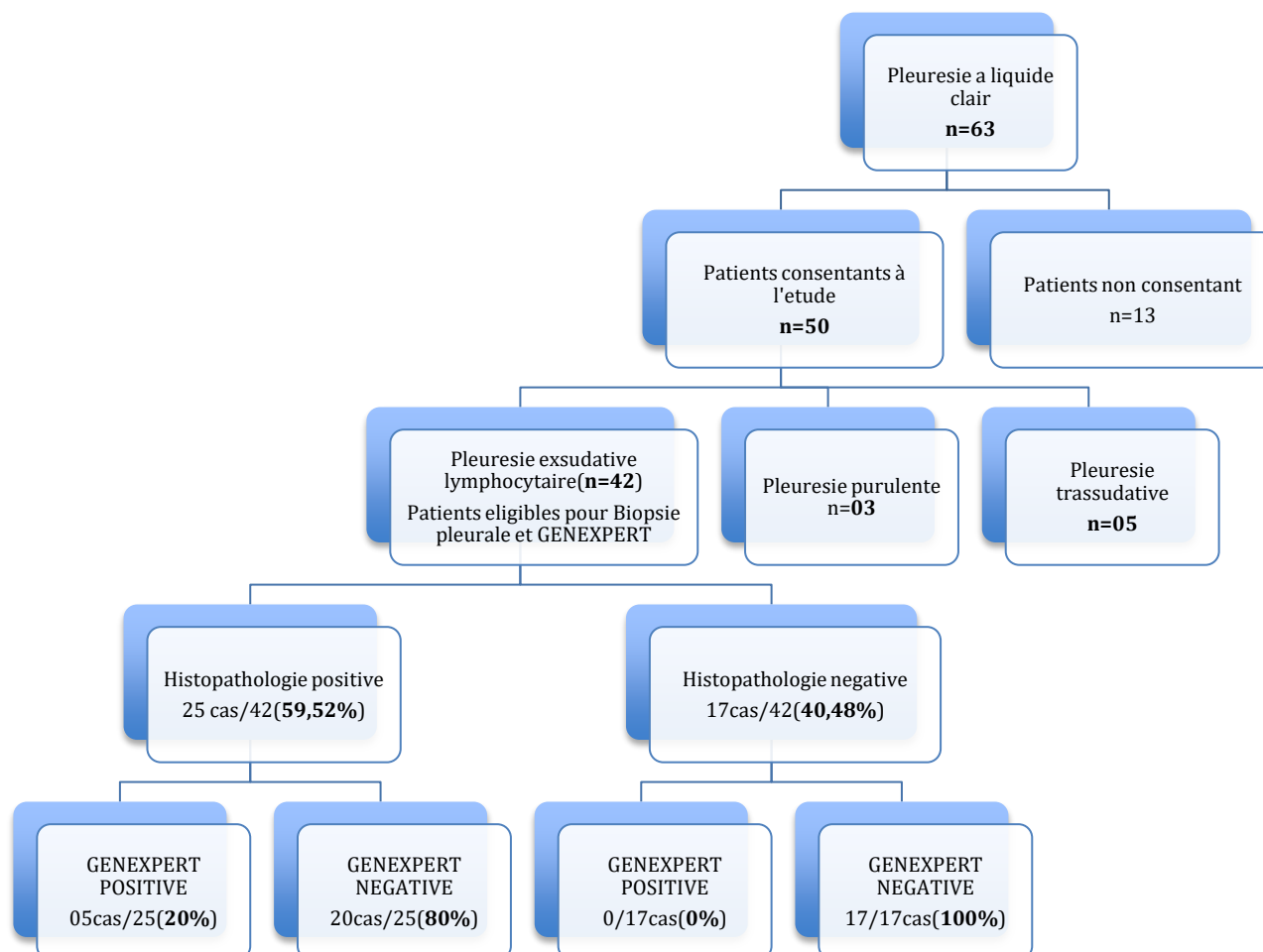


Figure 1 : Déroutement de l'étude

Les patients consentants ont bénéficié d'un interrogatoire qui a permis de collecter des données sociodémographiques et cliniques. Puis une ponction pleurale exploratrice a permis de confirmer le caractère exsudatif lymphocytaire du liquide selon les critères de Light (Tableau 1) [22].

Tableau 1 : Critères de Light [22]

	Transsudat	Exsudat
Quotient protéines pleurales/ protéines plasmatiques	<0,5	>0,5
Quotient LDH pleurales/ LDH plasmatiques	<0,6	>0,6
LDH pleurales	<200 UI/l	>200 UI/l
Un seul critère suffit pour que le diagnostic d'exsudat soit retenu. LDH: lactate déshydrogénase.		

La biopsie pleurale réalisée pour l'obtention des fragments du tissu pleural pour analyse histopathologique a été réalisée dans des conditions aseptie totale. Avant la biopsie pleurale, dix (10) centimètres cube du liquide pleural ont été collectées pour le test du GeneXpert MTB/RIF. Tous les patients ont bénéficiés du test de dépistage VIH.

Test du GeneXpert MTB/RIF

Le liquide obtenu après ponction exploratrice était transporté dans un sac réfrigéré au laboratoire de bactériologie du CHU de Brazzaville. Après centrifugation, le culot était recueilli. Le culot a été mélangé au réactif suivant un rapport de 2 ml de réactif pour 1 ml du culot puis agités et gardé à la température ambiante pendant 15 min. A l'aide d'une pipette en pastique, le mélange a été transféré dans la cartouche chargée dans le GeneXpert ; Les résultats étaient obtenus au bout de 2h. Le test était considéré positif si le MTB était détecté. Quand la réponse était indéterminée, le test était repris.

Histopathologie du tissu pleural

Les fragments biopsiques (03) obtenus étaient alors placés dans un flacon stérile contenant du formol concentré à 10% pour sa fixation et sa conservation puis ceux-ci ont été transportés dans un sac réfrigéré, dans le laboratoire d'anatomo-pathologie de du CHU de Brazzaville. Une fois au laboratoire d'anatomo-pathologie les prélèvements ayant bénéficié au préalable d'une fixation au formol concentré à 10% étaient déshydratés avant d'être inclus à la paraffine. Des coupes fines étaient obtenues à l'aide d'un microtome, puis étalées sur des lames pour être colorées par l'hématéine éosine. Après coloration, les lames ont été examinées au microscope pour une interprétation histologique. La présence du granulome avec nécrose centrale signalait une tuberculose.

Analyse statistique

Les données ont été analysées avec le logiciel Epi info version 3.5.1. Le test de Chi2 ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour la comparaison des variables catégorielles lorsque nécessaire. Les valeurs moyennes ont été présentées avec l'écart type comme indice de dispersion. Pour déterminer la performance du GeneXpert /MTB RIF dans le diagnostic de la tuberculose pleurale, la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives ont été calculées en utilisant l'histopathologie comme gold standard. Les liaisons entre les variables étaient considérées comme statistiquement associées au seuil de probabilité de 0,05.

Considérations éthiques

La confidentialité des données a été respectée. Aucun malade n'était inclus sans consentement éclairé signé. Les analyses étaient gratuites pour tous les patients qui ont été inclus dans l'étude.

RÉSULTATS

Données générales

Durant la période d'étude, 550 admissions ont été recensées dans le service de Pneumologie du CHU de Brazzaville. Parmi ces admissions, 63 cas de pleurésies ont été notés, soit une fréquence de 11,45% parmi lesquelles la pleurésie sérofibrineuse représentait les 42 cas (66,67%) qui sont analysés dans ce travail.

La moyenne d'âge de notre série était de 39 ± 16 ans avec des extrêmes de 18 à 76 ans. La tranche d'âge de 20 à 40 ans représentait 45% de notre échantillon. Le sex-ratio H/F était de 2,5.

Le test de dépistage VIH était positif dans 09 cas (21,43%).

Le délai moyen du diagnostic était de 7 ± 7 semaines avec des extrêmes de 1 à 28 semaines.

Les signes fonctionnels respiratoires les plus retrouvés étaient la toux (35 cas, 83,33%), la dyspnée (34 cas, 80,95%) et la douleur thoracique 32 cas, 76,19%. Les signes d'imprégnation tuberculeuse étaient présents dans les proportions suivantes : fièvre 92,86% (39 cas), amaigrissement supérieur à 10 kilogrammes 69,04% (29 cas), sueurs nocturne 40,48% (17 cas).

Données de l'histopathologie

Quarante deux (42) patients ont bénéficié d'une biopsie pleurale. Après analyse histopathologique, le granulome avec nécrose caséuse centrale a été retrouvé dans 25 cas (59,52%) (Figure 1).

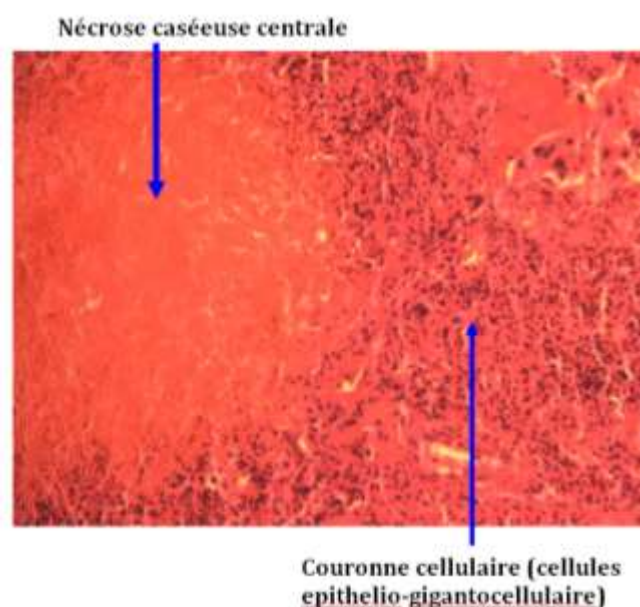


Figure 1 : Granulome épithélio-gigantocellulaire avec nécrose caséuse centrale

Parmi les 17 cas dont l'histopathologie n'indiquait pas la tuberculose on a retrouvé :

- 2 cas de néoplasie de la plèvre (*Image 2*)
- 15 cas de tissu inflammatoire non spécifique

Les différentes caractéristiques des patients ayant une confirmation histopathologique de la tuberculose sont consignées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients ayant une histopathologie positive à la TB comparés aux patients à histopathologie négative à la TB

Paramètres	Effectif total (n=42)	Histopathologie- positive : n=25	Histopathologie négative : n= 17	– P-value
Moyenne d'âge (années)	39 ±16	33,35±17,92	40,68±16,59	0,18
Sexe				
M	71,43%(30/42)	64%(16/25)	82,35%(14/17)	0,30
F	28,57%(12/42)	36%(09/25)	17,65%(03/17)	
Toux chronique				
Oui	83,33%(35/42)	96%(24/25)	64,70%(11/17)	0,01
Non	16,67%(07/42)	4%(01/25)	35,29(06/17)	
Amaigrissement				
Oui	59,52%(25/42)	72%(18/25)	41,18%(7/17)	0,06
Non	40,48%(17/42)	28%(7/25)	58,82%(10/17)	
Sueurs nocturnes				
Oui	40,48%(17/42)	44%(11/25)	35,29%(06/17)	0,75
Non	59,52%(25/42)	56%(14/25)	64,71%(11/17)	
Fièvre				
Oui	73,80%(31/42)	76%(19/25)	70,59%(12/17)	0,73
Non	26,19%(11/42)	24%(06/25)	29,41(05/17)	
Moyenne de glucose pleurale (g/dl)	0,65±14,16	0,71±0,5	0,56±0,28	0,03
Moyenne de Protéines pleurales (g/l)	59,41±0,40	62,32±10,28	55,45±18,12	0,01
Moyenne des leucocytes pleuraux	1644,43±535,62	1798,42±595,43	14181,32±334,33	0,02
Moyenne des LDH				
VIH				
Positif	21,43%(09/42)	28%(7/25)	11,76%(02/17)	0,27
Négatif	78,57%(33/42)	72%(18/25)	88,24%(15/17)	

Données du GeneXpert

Les 42 échantillons de liquide pleural correspondant à chaque patient ont été analysés :

- La bacilloscopie du liquide pleural était négative pour tous les échantillons;
- Au GeneXpert, cinq échantillons étaient positifs, soit un taux de 11,90% ;

En utilisant l'histopathologie de la plèvre comme « *gold standard* » pour le diagnostic de la tuberculose pleurale, nous avons pu calculer la sensibilité, spécificité, VPP et la VPN dans l'ensemble de notre population et dans les groupes des sujets VIH positif et négatif, les résultats sont consignés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Performance du GeneXpert sur le liquide pleural dans le diagnostic de la TB de la plèvre

	Population totale n=42	Patients VIH positifs n=09	Patients VIH négatifs n=33
Sensibilité	20% (8,8%-39%)	28,57% (8%-64%)	16,67% (8%-64%)
Spécificité	100% (81%-100%)	100% (34%-100%)	100% (79%-100%)
VPP	100% (67,4%-100%)	100% (77%-100%)	100% (91,4%-100%)
VPN	45,95% (27,3%-54,7%)	28,57% (17,8%-78,9%)	50% (37,4%-71%)

VPP : Valeur prédictive positive ; VPN : Valeur prédictive négative ; (Intervalle de confiance-95%)

DISCUSSION

Au cours des huit (08) mois de l'étude, 63 patients ont été hospitalisés pour pleurésie. Parmi eux, 42 remplissant nos critères d'inclusion. L'obligation du consentement éclairé relatif au dépistage de l'infection à VIH, et le caractère invasif de la biopsie pleurale ont été des limites au recrutement des patients. De cette étude préliminaire, il faut retenir que la tuberculose reste la première étiologie des pleurésies sérofibrineuses dans le milieu pneumologique au Congo. Nos résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature [5,6, 11, 23]. Ceci confirme que dans nos pays à forte endémicité tuberculeuse, l'étiologie essentielle des pleurésies sérofibrineuses est la tuberculose. La tuberculose pleurale est une affection du sujet jeune avec une nette prédominance masculine. En outre, il est prouvé que le VIH est le facteur de risque le plus important de survenue de la tuberculose et que la tuberculose est la première infection opportuniste au cours de l'infection par le VIH [1]. Dans notre étude, les patients VIH positifs représentaient 21,43% des pleurésies sérofibrineuses. D'autre part, la durée moyenne du délai de mise sous (DMST) était de 7 semaines et 22,5% de nos patients avaient un DMST supérieur à 9 semaines. Ce long délai serait dû aux facteurs imputables aux patients (consultation tardive, banalisation des symptômes, etc....) et aux systèmes sanitaires (difficulté à prendre en charge une atteinte pleurale devant l'insuffisance du plateau technique).

Au cours de la pleurésie induite par le bacille de KOCH (BK), la biopsie de la plèvre est l'examen capital sur lequel repose le diagnostic de la tuberculose pleurale [24]. Avec un taux de biopsies positives de 59,52% ? Nos résultats sont superposables à ceux de la littérature, qui rapportent une sensibilité variant entre 50 et 94% [25]. L'échec de la recherche des bacilles acido-alcool-résistant (BAAR) à l'examen direct du liquide est un argument pour des prélèvements biopsiques systématiques au niveau de la plèvre dans les épanchements sérofibrineux. Toutefois, malgré sa valeur clinique, plusieurs facteurs limitent l'utilisation ou influent négativement sur la performance de la biopsie pleurale dans la prise en charge quotidienne des malades. Il s'agit notamment de la contrainte physique liée à l'évènement; de l'influence de l'habileté de l'opérateur ; des aléas liés à la qualité des fragments biopsiques et à leur manipulation. Enfin, il s'agit d'une méthode invasive pouvant entraîner des complications sévères. Devant ces éventualités, le clinicien est tenté de renoncer à la biopsie pleurale, au risque de passer côté d'un cancer de la plèvre, retrouvé dans deux cas au cours de notre travail. Le GeneXpert MTB /RIF s'avère donc

être une alternative intéressante, car non invasif et de résultat rapide (deux heures). À cet effet, plusieurs études ont été menées sur sa performance dans le diagnostic de la tuberculose pleurale [17-21]. Notre étude a rapporté une faible sensibilité et une forte spécificité du GeneXpert MTB /RIF dans le diagnostic de la tuberculose pleurale comparé l'étude histopathologique. Ces résultats sont superposables à ceux obtenus dans les différentes études qui ont trouvé une sensibilité oscillant entre 15-33% et une spécificité à 100% [17-21]. Cette faible sensibilité serait due au caractère paucibacillaire du liquide pleural [23].

Toutefois, malgré sa faible sensibilité, le GeneXpert MTB/RIF a un intérêt certain dans le diagnostic de la tuberculose pleurale. Notre étude préliminaire montre clairement que le test GeneXpert MTB/RIF ne peut pas être utilisé comme seul moyen de diagnostic. Ainsi, nos résultats ont montré qu'un GeneXpert MTB/RIF négatif n'excluait pas le diagnostic de tuberculose pleural, car le test n'a pas pu identifier 80% des tuberculoses pleurales confirmées par l'histopathologie. Cependant sa forte spécificité et sa forte valeur prédictive positive dans le diagnostic de la tuberculose pleurale est d'un grand apport pour le clinicien quand il est positif. Ainsi, au vu de nos résultats, les patients ayant un GeneXpert MTB/RIF positif (cinq dans notre étude) pourraient éviter une procédure invasive (biopsie pleurale).

Les performances du GeneXpert MTB/RIF sur le liquide pleural ne sont pas modifiées par le statut de l'infection à VIH. Nous n'avons pas pu pour des raisons techniques déterminer le niveau du taux de CD4 de nos patients VIH positif. En effet selon plusieurs auteurs [27-29], l'organisation folliculaire est notablement perturbée et remaniée chez les sujets immunodéprimés à un stade évolué de la déplétion lymphocytaire au point où les réactions immunitaires dirigées contre le BK ne suffisent pas à générer des foyers caséux. Cette sidération du système immunitaire est à l'origine des formations nodulaires d'aspect sommaire et incomplet. Ainsi, la négativité de l'histopathologie chez 02 patients VIH positif pourrait s'expliquer par une immunodépression plus ou moins sévère.

CONCLUSION

Notre étude montre que le GeneXpert MTB/RIF, a des limites réelles dans le diagnostic de la tuberculose pleurale du fait de sa faible sensibilité. C'est dire que d'autres tests rapides et précis pour le diagnostic de la tuberculose pleurale sont toujours à rechercher.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Aucun

CONTRIBUTION DES AUTEURS

Esthel Lee Presley BEMBA : **ABCD**
 Abdoul Risgou OUEDRAOGO : **B**
 Régis Gothard BOPAKA : **B**
 Paulvon Phérol KOUMEKA : **C**
 Kevin Boris OSSALE ABACKA : **C**
 Joseph MBOUSSA : **BCD**
 Donatien MOUKASSA : **CD**

A = Conception et mise au point de l'étude
B = Analyse et interprétation des données
C = Écriture de l'article, ou analyse critique amenant des modifications significatives au contenu
D = Approbation finale de la version soumise.

REFERENCES

- 1-World Health Organization, Global tuberculosis control 2014: *Epidémiologie, Stratégie, Financier*. WHO/HTM/TB/2014. 412].
- 2-Harries AD, Zachariah R, Lawn DS, Santos-Filho ET, et al. The HIV-association tuberculosis epidemic-when will we act. *Lancet* 2010; 375:1905-19
- 3-Centre National de Statistique et des Etudes Economiques (CNSSE) et Centre de Recherche et d'études en Développement en Sante Publique (CREDES) : Evaluation Nationale de la séroprévalence des infections à VIH et de la syphilis, Paris 2014.
- 4- Bemba ELP, Matodot PGH, Ossibi-Ibara RB et al. Evaluation de la prise en charge de la tuberculose au Congo : 2010-2014. *Rev Pneumol Trop* 2015; 24 : 37-42.
- 5- Sharma SK, Mohan A (2004) Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res* 120: 316–353.
- 6-Batungwanayo J, Taelman H, Allen S, Bogaerts J, Kagame A, et al. (1993) Pleural effusion, tuberculosis and HIV-1 infection in Kigali, Rwanda. *Aids* 7: 73–79
- 7-Luzze H, Elliott AM, Joloba ML, Odida M, Oweka-Onyee J, et al. (2001) Evaluation of suspected tuberculous pleurisy: clinical and diagnostic findings in HIV-1-positive and HIV-negative adults in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis* 5: 746–53.
- 8-Bemba ELP, Ossibi-Ibara BR, Aloumba AG, Okemba-Okombi FH et al. Impact de l'infection à VIH sur l'évolution de la pathologie respiratoire dans le service de Pneumophtisiologie du CHU de Brazzaville de 2006 à 2013. *J Fran Viet Pneu* 2015 ; 18: 19-23.
- 9-Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK (1999) Diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 41: 89–100.
- 10- Berger HW, Mejia E (1973) Tuberculous pleurisy. *Chest* 63: 88–92.
- 11-^[1]Kumar S, Seshadri MS, Koshi G, John TJ (1981) Diagnosing tuberculous pleural effusion: comparative sensitivity of mycobacterial culture and histopathology. *Br Med J (Clin Res Ed)* 283: 20.
- 12-Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, et al. (2010) Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol* 48: 229–37.
- 13-Blakemore R, Story E, Helb D, Kop J, Banada P, et al. (2010) Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay. *J Clin Microbiol* 48: 2495–501.
- 14-Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, et al. (2013) Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD009593.
- 15-Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, et al. (2010) Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 363: 1005–15.
- 16-Alvarez-Uria G, Azcona JM, Midde M, Naik PK, Reddy S, et al. (2012) Rapid Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis in HIV-Infected Patients. Comparison of LED Fluorescent Microscopy and the GeneXpert MTB/RIF Assay in a District Hospital in India. *Tuberc Res Treat* 2012: 932862.
- 17-Moure R, Martin R, Alcaide F (2012) Effectiveness of an integrated real-time PCR method for detection of the Mycobacterium tuberculosis complex in smear-negative extrapulmonary samples in an area of low tuberculosis prevalence. *J Clin Microbiol* 50: 513–15.
- 18-^[1]Tortoli E, Russo C, Piersimoni C, Mazzola E, Dal Monte P, et al. (2012) Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 40: 442–47.
- 19-^[1]Hillemann D, Rusch-Gerdes S, Boehme C, Richter E (2011) Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. *J Clin Microbiol* 49: 1202–5.
- 19-^[1]Friedrich SO, von Groote-Bidlingmaier F, Diacon AH (2011) Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of pleural tuberculosis. *J Clin Microbiol* 49: 4341–2.
- 21-^[1]Meldau R, Peter J, Theron G, Calligaro G, Allwood B, et al. (2014) Comparison of same day diagnostic tools including Gene Xpert and unstimulated IFN-gamma for the evaluation of pleural tuberculosis: a prospective cohort study. *BMC Pulm Med* 14: 58.
- 22- Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr (1972) Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 77: 507–13.
- 23 -Porcel JM (2009) Tuberculous pleural effusion. *Lung* 187: 263–70.
- 24-Bahloui A, Elkard I, Zaghba N et al. Le rendement technique et diagnostic de la ponction biopsie pleurale dans les pleurésies serofibrineuses. *Rev Mal Resp* 2013 ; 3 :145
- 25- Ngom A, Koffi N, Aka-Danguy E, Kouakou KJ, et al. Apport de la biopsie pleurale au diagnostic des pleurésies tuberculeuses : Etude prospective de 89 cas au CHU d'Abidjan. *Méd Afr Noire* : 1997, 44 (2) :80-3.
- 26-Porcel JM, Palma R, Valdes L, Bielsa S, San-Jose E, et al. (2013) Xpert(R) MTB/RIF in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 17: 1217–19.^[1]
- 27- Chrétien J., Nebut M.^[1]Les épanchements pleuraux à liquide clair à l'exclusion des épanchements purulents.^[1]EMC 1987, 6041, A30.^[1]
- 28- Slutkin G, Leowski J, Mann J.^[1]Tuberculose et SIDA : les effets de l'épidémie du SIDA sur la situation de la tuberculose et sur les programmes de lutte antituberculeuse. *Bull. UICTMR* 1988, 63 (2) : 22-5.^[1]