

Article original

Apport de la Réaction de Polymérisation en Chaîne (PCR) dans le diagnostic de la Tuberculose Cutanée

Contribution of Polymerase Chain Reaction (PCR) in the diagnosis of Cutaneous Tuberculosis

Amel Chiali¹, Amel Kheli¹, Naziha Hayet Mahmoudi¹, Abdessamad Dali Ali¹, Aomar Ammar Khodja², Yasmine Gheziel Sabeur³, Sakina Cherif Touil⁴

¹Faculté de Médecine, Université Oran 1

²Faculté de Médecine, Université Alger 1

³Laboratoire d'Hygiène de Wilaya. Oran

⁴Médecin biologiste libéral. Sig, Mascara

Article soumis le 3 Novembre 2017 / Article accepté le 7 Juin 2018

MOTS CLÉS

Tuberculose cutanée ;
PCR; Xpert® MTB/RIF;
Culture; Histologie; Sensibilité; Spécificité.

Résumé

Introduction - La tuberculose représente toujours un problème de santé publique. Le polymorphisme anatomo-clinique, la multiplicité des diagnostics différentiels et l'isolement inconstant des mycobactéries rendent souvent difficile le diagnostic de la localisation cutanée de cette maladie infectieuse. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'apport de la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) dans le diagnostic de la tuberculose cutanée en la comparant avec les autres techniques à savoir la culture sur milieu solide et l'étude histologique

Matériels et méthodes - Il s'agit d'une étude d'observation multicentrique incluant 46 patients recrutés au niveau de différents services de dermatologie d'Oran, de Tlemcen et d'Alger. Ces patients présentent une tuberculose cutanée évolutive fortement suspectée associée ou non à une localisation extra cutanée et n'ont jamais reçu de traitement antituberculeux. Le test diagnostique utilisé est l'Xpert® MTB/RIF. Il porte sur des fragments biopsiques des lésions cutanées et du pus quand celui-ci existe. L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel Epi Data 3.1. Une comparaison des résultats obtenus avec l'Xpert® MTB/RIF, la culture sur milieu solide et l'histologie avec ceux retrouvés dans d'autres études ayant utilisé une PCR classique, a été établie.

Résultats - La comparaison des résultats obtenus avec l'Xpert® MTB/RIF et ceux de la culture a montré d'une façon globale, une sensibilité de 71,5%, une spécificité de 100%, une Valeur Prédictive Positive de 100% et une Valeur Prédictive Négative de 88,9% ($p < 0,001$). La comparaison des résultats obtenus avec l'Xpert® MTB/RIF et ceux de l'histologie, a estimé une sensibilité à 20,5%, une spécificité

Auteur correspondant: chiali.amel@yahoo.fr

à 71,4%, une valeur prédictive positive à 81,2% et une valeur prédictive négative à 13,9% ($p=0,63$).

Conclusion - Dans le diagnostic de la tuberculose cutanée, la sensibilité de l'Xpert® MTB/RIF s'avère moindre par rapport à celle de la culture et à celle de l'histologie. Les seuls avantages sont la rapidité des résultats et sa bonne spécificité.

KEY WORDS

Cutaneous tuberculosis; PCR; Xpert® MTB / RIF; Culture; Histology; Sensitivity; Specificity.

Abstract

Introduction - Tuberculosis is still a public health problem. The anatomico-clinical polymorphism, the multiplicity of differential diagnoses and the fickle isolation of mycobacteria often make it difficult to diagnose the cutaneous localization of this infectious disease. The objective of this study is to evaluate the contribution of the polymerase chain reaction (PCR) in the diagnosis of cutaneous tuberculosis by comparing it with the other techniques which are culture on solid medium and the histological study.

Materials and methods - This is a multicenter observational study including 46 patients recruited from different dermatology departments in Oran, Tlemcen and Algiers. These patients present a strongly suspected active cutaneous tuberculosis with or without an extra-cutaneous localization and have never received antituberculous treatment. The diagnostic test used is Xpert® MTB / RIF for biopsy fragments of cutaneous lesions and pus when it exists. Statistical analysis was performed using Epi Data 3.1 software. A comparison of the results of the polymerase chain reaction (PCR), culture and histology with those found in other studies using conventional PCR has been established.

Results - The comparison of the PCR and the culture results showed in a global way, a sensitivity of 71.5%, a specificity of 100%, a Positive Predictive Value of 100% and a Negative Predictive Value of 88.9% ($p<0.001$). Comparison of results obtained with Xpert® MTB / RIF and those of histology, estimated sensitivity at 20.5%, specificity at 71.4%, positive predictive value at 81.2% and a value of predictive negative at 13.9% ($p = 0.63$).

Conclusion - The sensitivity of Xpert® MTB / RIF is lower than that of culture and that of histology for the diagnosis of cutaneous tuberculosis. However, Xpert® MTB / RIF has a better specificity and shorter lead times for obtaining results.

Introduction

La tuberculose cutanée regroupe les manifestations dermatologiques dues aux mycobactéries du complexe tuberculeux. Elle constitue une localisation rare parmi les atteintes extra-pulmonaires dont elle ne représente que les 2% [1]. Le diagnostic de la tuberculose cutanée reste toujours difficile en raison du polymorphisme anatomo-clinique et de l'absence quasi-constante des critères microbiologiques du fait de la croissance lente des mycobactéries, et de leur présence en petit nombre dans les échantillons cutanés [2].

La tuberculose demeure l'un des problèmes majeurs de santé publique dans le monde, c'est une maladie qui reste d'actualité [3].

Elle sévit à l'état endémique dans les pays tropicaux et maghrébins [4]. La tuberculose est toujours observée avec une grande fréquence dans les pays tropicaux (Sierra Leone, Angola, Zambie, ...) et cela semble être en rapport avec la surpopulation, la malnutrition, la recrudescence du SIDA et l'accès limité aux

soins [5]. En Algérie et dans les autres pays du Maghreb, elle serait due à la précarité des conditions socio-économiques [6-10].

Par ailleurs, on note sa résurgence depuis les années 90 dans les pays occidentaux [11, 12]. Ce phénomène semble être lié à la co-infection par le VIH, à l'utilisation de la biothérapie [2, 13], à l'apparition de souches multirésistantes, aux migrations de populations et à un nombre croissant de personnes vivant en situation sociale défavorable dans les pays développés [5, 11].

Le diagnostic microbiologique de la tuberculose cutanée est parfois facile dans les formes multibacillaires. Par contre, il est beaucoup plus difficile dans les formes paucibacillaires. Habituellement, le diagnostic de cette affection repose sur la conjonction d'arguments épidémiologiques, cliniques, immunologiques et histologiques [2, 11]. C'est dans cette localisation que l'amplification génique par la Réaction de Polymérisation en Chaîne PCR pourrait prendre toute sa valeur

potentielle [11, 14, 15].

De ce fait, nous avons mené une étude qui avait pour objectifs d'évaluer l'apport de la PCR dans l'amélioration du diagnostic de la tuberculose cutanée et de comparer les différentes techniques de diagnostic à savoir la culture (moyen diagnostique de référence), l'histologie et la PCR.

Matériels et méthodes

1- Population d'étude

Il s'agit d'une étude d'observation multicentrique menée au service de dermatologie du Centre Hospitalo-universitaire (CHU) d'Oran entre janvier 2010 et avril 2013.

Les patients ont été recrutés des services de dermatologie du CHU d'Oran, de l'Etablissement Hospitalier et Universitaire d'Oran, du CHU de Tlemcen et du CHU Mustapha Pacha d'Alger.

Ces patients présentaient des lésions dermatologiques évoluant une tuberculose cutanée évolutive, dont le diagnostic était fortement suspecté devant la conjonction d'arguments cliniques, évolutifs et immunologiques (positivité de l'intra-dermo-réaction à la tuberculine (IDRT) [2, 11].

Ont été inclus les patients présentant une tuberculose cutanée fortement suspectée associée ou non à une localisation extra-cutanée et ayant accepté de participer à cette étude. Les patients qui ont reçu un traitement antituberculeux ont été exclus.

Les données cliniques ont été collectées l'aide d'un questionnaire standardisé. Ces données ont inclus les résultats de l'histopathologie (et de la cytologie en cas de présence de pus), de la bactériologie et de la PCR.

L'IDRT a été jugée positive quand la papule d'induration était égale ou supérieure à dix mm chez le sujet adulte ou l'enfant non vacciné par le BCG, et à quinze mm chez l'enfant porteur d'une cicatrice vaccinale du BCG [16]. Une IDRT phlycténaire était considérée positive.

2- Méthodes

Techniques de prélèvement et d'acheminement

Des prélèvements cutanés ont été effectués avant l'instauration du traitement antituberculeux:

- Des biopsies cutanées réalisées à la périphérie de la lésion avec prélèvement de trois fragments (un pour l'examen anatomopathologique et les deux autres pour les examens bactériologiques et la PCR).

- Un prélèvement de pus ou de sérosité par ponction à l'aide d'une seringue après désinfection de la peau (en cas d'abcès ou de gomme au stade de ramollissement) ou par écouvillonnage (en cas de lésion fistulisée).

Ces prélèvements ont été recueillis dans des flacons stériles à usage unique ne contenant ni additif ni conservateur ni fixateur, humidifiés avec quelques millilitres d'eau physiologique stérile puis fermés hermétiquement.

Pour l'examen histologique, les fragments biopsiques ont été fixés dans du liquide de Bouin ou du formol.

Pour les examens bactériologiques, les échantillons ont été transportés dans une glacière immédiatement après leur prélèvement, au laboratoire de référence régional de la tuberculose de l'Institut Pasteur d'Oran.

Analyse bactériologique

La technique de décontamination-fluidification (ou mise en suspension), et la mise en culture sur le milieu solide de Löwenstein Jensen ont été réalisées.

Analyse par biologie moléculaire

La suspension de broyat tissulaire et du pus a été acheminée vers le laboratoire libéral d'un médecin biologiste situé à Sig (wilaya de Mascara) pour la pratique de la biologie moléculaire.

La technique utilisée est le test Xpert® MTB/RIF. Il consiste en une analyse par amplification en temps réel, et détection par balise moléculaire la présence du *M. tuberculosis*, ainsi que les mutations conférant la résistance à la rifampicine à partir d'échantillons cliniques [17].

Le principe de base est celui de la PCR classique, basée sur une réaction enzymologique, avec pour différence une amplification mesurée non pas en final mais tout au long de la réaction [18, 19]. Elle automatise les trois processus (la préparation de l'échantillon, l'amplification des acides nucléiques et la détection des séquences cibles) [20]. Les résultats sont obtenus en 2 heures [19, 20].

Ce test est très fiable car il est capable de détecter les inhibiteurs et utilise des cartouches à usage unique, empêchant la contamination [21].

Techniques d'exploitation des données

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées sur le logiciel Epi Data version 3.1. La sensibilité (Se) et la spécificité (Sp), la Valeur Prédictive Positive (VPP) et la Valeur Prédictive Négative (VPN) de la technique PCR ont été calculées en prenant la culture et l'histologie comme examens de référence. Les tests statistiques utilisés sont le Chi2 de Pearson et le test exact de Fisher pour un seuil de significativité (p) correspondant à 5%.

Résultats

Notre étude a concerné 46 patients. L'âge moyen était de 37,6 ans \pm 4,8 ans avec des extrêmes allant de 8 à 75 ans. L'échantillon était composé de 28 hommes (60,9%) et de 18 femmes (39,1%) soit un sex-ratio de 1,5.

Les cas ont été répartis en 2 groupes :

- un groupe de 25 patients (54,3%) comportant les formes multibacillaires (scrofulodermes, gomme, tuberculose ulcéreuse

orificielle).

- un groupe de 21 patients (45,7%) composé de formes paucibacillaires (lupus tuberculeux, tuberculose verruqueuse, érythème induré de Bazin, tuberculides et érythème noueux).

Les formes cliniques les plus fréquentes étaient le scrofuloderme retrouvé dans 19 cas (41,3%) et le lupus tuberculeux diagnostiqué chez 10 patients (21,7%) (figure1).

Dans notre série, la positivité de l'IDRT était retrouvée chez

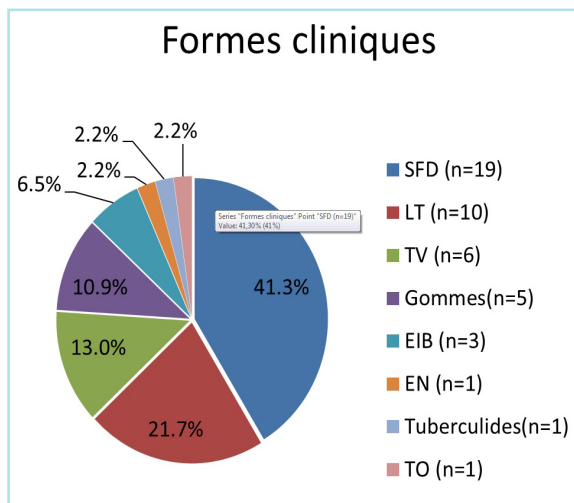


Figure 1. Répartition des cas selon les formes cliniques.

SFD : scrofuloderme, LT : lupus tuberculeux, TV : tuberculose verruqueuse, EIB : érythème induré de Bazin, EN : érythème noueux, TO : tuberculose orificielle, n : nombre.

40 cas (86,9%).

L'aspect histologique le plus fréquemment rencontré était le follicule épithélio-gigantocellulaire sans nécrose caséuse, réalisant un aspect compatible avec la tuberculose et retrouvé chez 24 patients (52,2%). L'aspect non concluant (granulome tuberculoïde et nécrose caséuse absents) et la forme spéci-

fique avec présence de la nécrose caséuse ont été retrouvés respectivement dans 7 (15,2%) et 15 cas (32,6%). La cytologie du pus n'a pu être réalisée que chez 17 patients. Elle a été spécifique chez 5 malades (29,4%), compatible dans 3 cas (17,7%) et non concluante chez 9 patients (52,9%).

D'une façon globale, la culture du fragment cutané et/ou du pus a été positive dans 30,4% des cas de tuberculose cutanée. Dans les formes multibacillaires, elle s'est avérée positive dans 12 cas (48%) et négative chez 13 patients (52%). Tandis que dans les formes paucibacillaires, elle a été positive dans 2 cas (9,5%) et négative chez 19 patients (90,5%).

L'Xpert MTB/RIFs'est révélé positif dans 10 cas (20,7%) et négatif dans 36 cas (79,3%). Dans les formes multibacillaires, il a été positif chez 9 patients (36%) et négatif dans 16 cas (64%). Dans les formes paucibacillaires, il a été positif chez 1 patient (4,8 %) et négatif dans 20 cas (95,2%).

Sur les 46 cas de tuberculose cutanée, l'Xpert MTB/RIFa été positif dans 10 cas sur 14 avec une culture positive (Se=71,5%) et négatif chez tous les malades qui présentaient une culture négative (Sp=100%), la VPP et la VPN ont été respectivement estimées à 100% et à 88,9% (p<0,001) (tableau1).

Sur les 25 cas de tuberculose multibacillaire, l'Xpert MTB/RIFa été positif dans 9 cas sur 12 avec une culture positive (Se=75%) et négatif chez tous les malades qui présentaient une culture négative (Sp=100%), la VPP et la VPN ont été respectivement estimées à 100 % et à 81,2% (p<0,001).

Sur les 21 cas de tuberculose paucibacillaire, l'Xpert MTB/RIFa été positif dans 1 cas sur 2 avec une culture positive (Se=50%) et négatif chez tous les malades qui présentaient une culture négative (Sp=100%), la VPP et la VPN ont été respectivement estimées à 100% et à 95% (p=0,095).

Ces résultats montrent une association statistiquement significative entre les résultats de la PCR et ceux de la culture d'une façon globale (p<0,001) (tableau1), entre la PCR et la culture dans les formes multibacillaires (p<0,001), et entre la PCR et l'examen cytologique du pus (p=0,05) (tableau 1).

Par ailleurs, il n'existe pas d'association significative entre la PCR et la culture dans les formes paucibacillaires (p=0,095) et entre la PCR et l'histologie (p=0,63) (tableau 1).

Tableau 1. Comparaison des performances du test de l'Xpert MTB/RIF avec les examens de culture, de cytologie et de l'histologie

	Sensibilité (%)	Spécificité(%)	VPP(%)	VPN(%)	p
Examen de culture	71,5	100	100	88,9	< 0,001
Examen de cytologie	75	77,8	75	77,8	0,05
Examen d'histologie	20,5	71,4	80	13,9	0,63

Discussion

Dans la tuberculose cutanée, l'identification du bacille tuberculeux est nécessaire pour un diagnostic définitif. Toutefois, le tissu cutané est peu favorable pour la reproduction de ces bacilles par rapport au tissu pulmonaire (oxygénation moindre)

d'autant plus que leur vitesse de croissance est lente (colonies obtenues en culture au bout de 4 à 6 semaines) [22].

Dans notre étude, la positivité de l'IDRT est retrouvée chez 40 patients (86,9%). Il est à souligner que ce test ne permet pas

un diagnostic précis et peut conduire à des résultats faussement négatifs en cas d'anergie (cas de malnutrition) [22]. Une méthode de diagnostic plus performante a été développée pour détecter l'infection tuberculeuse latente par le dosage de l'interféron gamma libéré par les lymphocytes T activés par le Mycobacterium tuberculosis (le Quantiféron®) [23-26]. Il est à noter que cet examen à lui seul n'est pas un outil de diagnostic [27].

Afin d'améliorer le diagnostic de la tuberculose extra-pulmonaire en général et de la tuberculose cutanée en particulier, plusieurs études ont essayé d'évaluer les performances de l'amplification génique dans le diagnostic exact et rapide de cette affection. Des résultats variables ont été obtenus [22, 28- 31].

Dans de nombreuses études, la sensibilité globale a été estimée aux alentours de 70% [22, 28, 31]. La spécificité variait entre 90% et 100% [19, 22].

Pour effectuer notre étude, nous avons eu recours à la méthode GeneXpert. La technique Xpert® MTB/RIF est une technique très originale vu la simplicité de la manipulation et la fiabilité des résultats [19, 20].

De nombreuses études ayant utilisé la méthode GeneXpert pour analyser des échantillons de lésions de tuberculose extra-pulmonaire, incluent non seulement des biopsies cutanées, du pus d'abcès mais aussi d'autres prélèvements (cardiaques, gynécologiques, digestifs, urinaires, fluides corporels, liquide cérébro-spinal...) sans que l'effectif des biopsies cutanées soit précisé [32-35].

La comparaison des résultats de l'Xpert MTB/RIFa été faite essentiellement avec ceux de la culture et de l'histologie, qui restent les examens de référence dans le diagnostic de la tuberculose cutanée.

Dans la majorité des études, la sensibilité globale avoisine les 70% [22, 28]. Elle varie selon les formes cliniques qu'elles soient multibacillaires ou paucibacillaires (classification adoptée par les auteurs) [31, 36, 37]. La spécificité varie entre 90 et 100% (tableau 2).

Une comparaison des résultats de l'Xpert MTB/RIF, de la culture et de l'histologie avec ceux retrouvés dans d'autres études ayant utilisé une PCR classique, a été établie (tableau 2).

Histologie

Dans notre étude, l'aspect anatomo-pathologique a été concluant chez 39 patients (84,9%).

Toutefois, dans des études ayant porté sur les populations indienne [28], mexicaine [22] et chinoise [29], un aspect histologique compatible avec la tuberculose cutanée a été révélé dans tous les cas, où il a compté parmi les critères d'inclusion. Cependant, dans une autre étude portant sur la même population indienne, deux aspects granulomateux ont été retrouvés (20 %) [30].

Examen direct

Dans notre étude, la méthode de Ziehl-Neelsen n'a été pratiquée que chez 10 malades en ambulatoire (dans des laboratoires privés) et s'est révélée positive chez 9 patients (résultats non fiables et non exploitables car ils n'ont pas été tous effectués dans des laboratoires de référence). Dans la série mexicaine, elle a été positive dans 9 cas sur 65 (13,8%) avec une sensibilité de 14% [22]. Dans la première étude indienne, l'examen direct a été positif dans un cas sur 10 (10%) [30]. Alors que dans la deuxième série indienne, il a été négatif dans tous les échantillons [28].

Culture

D'une façon globale, notre étude a révélé une culture positive dans 14 cas sur 46 (30,4%). Parmi les 65 cas étudiés dans la population mexicaine, neuf se sont révélés positifs (13,8%) à la culture sur un milieu liquide BACTECTM MGITM 960, avec une sensibilité de 14 %. A la culture sur le milieu solide de Lowenstein-Jensen, quatre cas (6,15 %) ont été positifs avec une sensibilité de 6% [22]. Dans l'étude chinoise, la culture elle a été positive dans 5 cas sur 47 (10,6%) [29]. Dans les séries indiennes, la culture a été positive dans 1 cas de scrofuloderme sur 10 (10 %) dans l'une des deux études [30] et négative chez tous les malades dans l'autre [28]. Parmi les moyens de diagnostic, les cultures ont une sensibilité supérieure et peuvent détecter peu de bacilles (10 à 100 /ml) [38].

Xpert MTB/RIF

La sensibilité globale de la PCR dans notre étude (71,5%) a été comparable à celle de l'étude mexicaine (74%) [22]. Elle a été légèrement plus élevée que celle des études indiennes estimée respectivement à 64% [28] et à 60% [30].

Dans la série chinoise, elle a été inférieure et évaluée à 50% (5 PCR positives /10 pratiquées) [29].

La spécificité a été légèrement supérieure au niveau de notre série (100%) par rapport à celle de la série mexicaine (91%) [22].

Dans la tuberculose cutanée, le seul avantage de la PCR est la rapidité des résultats. Elle se montre moins performante que dans la tuberculose pulmonaire [5, 39, 40]. La sensibilité inadéquate de la PCR peut conduire à des résultats faussement positifs dus à la présence de contaminants [5, 28]. Elle est incapable de différencier entre les bacilles vivants et morts qui sont susceptibles de persister chez les cas traités [21, 28]. Donc, elle ne constitue pas un moyen de suivi de l'évolution et du contrôle de la réponse thérapeutique [21, 28]. De nombreuses études concernant l'utilité de la PCR dans le diagnostic de la tuberculose cutanée ont été rapportées dans la littérature, au cours desquelles l'effectif des échantillons n'a pas été suffisant pour considérer la technique de la PCR comme un outil de diagnostic de routine pour cette affection [22, 28-31, 41-46].

Il est à souligner que les limites de cette étude ont été représentées par le coût élevé des tests, par la situation géogra-

phique éloignée du laboratoire où a été effectuée la technique de biologie moléculaire, et surtout, par la taille réduite de l'échantillon car il s'agit d'une dermatose infectieuse peu fréquente d'où la difficulté du recrutement des patients. Par ail-

leurs, nous n'avons pas pu retrouver des publications concernant des études consacrées uniquement au diagnostic de la tuberculose cutanée.

Tableau 2. Comparaison des résultats retrouvés dans différentes études publiées

		Notre étude (2014)	Etude mexicaine (A.H. Solis et al. 2012)	Etude chinoise (C.K. Ho et al. 2006)	Etude indienne (L. Padmavathy et al. 2003)	Etude indienne (S.K. Arora et al. 2000)
Durée de l'étude		3 ans et 3 mois (janvier 2010-avril 2013)	2 ans (janvier 2008-janvier 2010)	10 ans (1993-2002)	-	-
Références		Culture	Histologie Témoins	Histologie	Histologie	Témoins
Echantillon		46	65	147	25	10
FC	FMB n (%)	19 SFD (41, 3) 5 Gm (10,9) 1 TO (2,2)	42 SFD (64,6)	2 TO (1,3)	6 SFD (24)	3 SFD (30)
	FPB n (%)	10 LV (21,7) 6 TV (13,0) 3 EIB (6,5) 1TF (2,2) 1 EN (2,2)	12 LV (18,5) 6 TV (9,2) 5 TPN (7,6)	6 LV (4) 6 TV (4) 127 EIB (86) 4 TPN (2,7) 2 ID (1,3)	8 LV (32) 9 TV (24) EIB (4) LS (4)	1 1
Histologie concluante (%)		84,9	100	100	100	20
Type de PCR		Xpert MTB/RIF	Classique	Classique	Classique	Classique
Sensibilité glo- bale de la PCR (%)		71,5	74	50	64	60
Spécificité de la PCR (%)		100	91	-	-	-
VPP (%)		100	94	-	-	-
VPN (%)		88,9	64	-	-	-
Sensibilité de la culture (%)		30,4 (14/46)	Milieu de L-J: 6 (4/65) Bactec: 14 (9/65)	10,6 (5/47)	0	10 (1/10)
Sensibilité de la microscopie (%)			14(9/65)	-	0	10 (1/10)

FC : Formes cliniques, FMB : Formes multibacillaires, FPB : Formes paucibacillaires, n : effectif, % : pourcentage, SFD : scrofulodermes, Gm : gommes, LV : lupus vulgaire, TO : tuberculose orificielle, TV : tuberculose verruqueuse, EIB : érythème induré de Bazin, EN : érythème noueux, TF: tuberculides papuleuses de la face, TPN: tuberculides papulo-nécrotiques, LS : lichen scrofulosorum, ID : indéterminées , L-J : Löwenstein-Jensen, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative.

Conclusion

En plus de son coût élevé, les résultats de notre étude ont suggéré que l'Xpert MTB/RIF n'est pas un examen obligatoire d'emblée dans le diagnostic de la tuberculose cutanée. Sa sensibilité s'avère moindre par rapport à celle de la culture et à celle de l'histologie.

Bien que spécifique, l'Xpert MTB/RIF n'a pas été jugé utile à la contribution au diagnostic clinique et histologique des formes pauci-bacillaires de la tuberculose cutanée dans l'expérience de nombreux auteurs. Un résultat négatif n'élimine pas une tuberculose.

Cependant, il ne paraît pas inutile. Il peut être associé à d'autres moyens d'investigation pour avoir un panel suffisant pour le diagnostic.

Conflits d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Remerciements : Nous remercions l'ensemble des patients qui ont accepté de participer à l'étude et toutes les équipes hospitalières qui ont contribué au recrutement.

Références bibliographiques

[1] Abdou A, Ouidane Y, MaelAinine M et al. Tuberculose cutanée : étude épidémiologique de 193 cas au service de dermatologie Ibn-Sina de Rabat. *Ann DermatolVénér* 2011;138(125):A231-A232.

[2] Morand JJ, Garnotel E, Simon F et al. Panorama de la tuberculose cutanée. *Med Trop* 2006;66:229-236.

[3] Stambouli OB. La tuberculose cutanée : toujours un problème d'actualité et de santé publique en Algérie. *Bull Soc Pathol Exot* 2013;106:334-359.

[4] Hawilo A, Abdelmalek R, Mebazaa A et al. La tuberculose mammaire: un diagnostic rare, souvent méconnu. *Médecine et Santé Tropicales* 2012;22:292-296.

[5] Carbonnelle B, Dailloux M, Lebrun L et al. Mycobactéries - Mycobactérioses. *Cahier de Formation - Biologie médicale* 2003, (29). Formation continue des biologistes. Bioform.

[6] Ammar Khodja A. Tuberculoses cutanées. 22ème Congrès International de l'ADF 1999 Beyrouth (Liban).

[7] Changuel L, Belajouza C, Aounallah A et al. Tuberculose cutanée (53 cas). *Ann dermatolVénéréo JDP* 2007;134:75153.

[8] Dahmani B, Lachachi A, Boudghène Stambouli O. A propos de 42 cas. Expérience du service de Dermatologie du CHU de Tlemcen. Inefficacité, échec ou résistance. 19ème congrès Maghrébin de Dermatologie 2007 Rabat (Maroc). p. 67-68.

[9] Hassam B, Senouci K, Bennouna-Biaz F et al. Profil épidémiologique des tuberculoses cutanées colligées au service de Dermatologie d'Avicenne, Rabat (1985-1990). *Médecine du Maghreb* 1991;(27):9-10.

[10] Tilmatine T, Hameurlaine N, Mahmoudi N et al. Profil épidémiologique de la tuberculose cutanée au CHU d'Oran (198 cas). *Ann dermatolVénéréo* 2009;136 Suppl 2:F 64-F65.

[11] Tigoulet F, Fournier V et Caumes E. Formes cliniques de la tuberculose cutanée. *Bull Soc Pathol Exot* 2003;96:362-367.

[12] Sin C, Mahé E, Marchal A et al. Epidémie de tuberculose cutanée en France? *Ann DermatolVénéréol* 2012; 139 (125): B192-B193.

[13] Stoll ML et al. Risk of tuberculosis among Alabama children and adolescents treated with tumor necrosis factor inhibitors: a retrospective study. *Pediatric Rheumatology* (2017) 15:79. DOI 10.1186/s12969-017-0207-8. Published on: 9 Nov 2017.

[14] Organisation Mondiale de la Santé 2007. Procédé de détection, dans un échantillon biologique de mycobactéries, en particulier de mycobactéries, et en particulier de mycobactéries caractéristique de la tuberculose.

[15] Lalande V. Nouveaux outils microbiologiques et tuberculose : quelles perspectives ? *La Lettre de l'Infectiologue*. Janvier-février 2012 [en ligne], t. 27, N° 1. p. 14-19. Disponible à l'adresse URL: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18303.pdf/>.

[16] Manuel de la lutte antituberculeuse à l'usage des personnels médicaux 2011. Programme national de Lutte Contre la Tuberculose. Direction de la prévention et Institut National de Santé Publique. p. 58.

[17] Audigier CP. GeneXpert technology. Workshops tuberculosis molecular. Symposium février-mars 2012 Yaoundé (Cameroun) [en ligne]. Disponible à l'adresse URL: <http://www.molecularb.org/gb/w-sympo-gb-3.html/>.

[18] Truffot-Pernot C, Veziris N. Les tests bactériologiques de la tuberculose maladie : standards et perspectives. *Rev Mal Respir* 2011;28(8):1034-1047.

[19] Ba Diallo A, Issifilollo A, Camara M et al. Performance du GeneXpert MTB/RIF® dans le diagnostic de la tuberculose extra-pulmonaire à Dakar: 2010-2015. *Pan Afr Med J* 2016;25:129.

[20] Manuel de mise en œuvre du test Xpert MTB/RIF. Guide technique et opérationnel : considérations pratiques. Organisation Mondiale de la Santé 2014.

[21] Lawn SD et al. Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test. *Lancet Infect Dis* 2013;13:349-61.

[22] Solis AH et al. Skin biopsy: a pillar in the identification of cutaneous Mycobacterium tuberculosis infection. *J Infect Ctries Dev* 2012;6(8):626-631.

[23] Pham BN, David DJ, Meyer A et al. Test de détection de la production d'interféron Gamma pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Service évaluation des actes professionnels. Décembre 2006. Haute Autorité de Santé.

[24] Petit A. Tests tuberculiques. Quoi de neuf en dermatologie clinique. *Ann dermatolVénéréo* 2012; t. 139 suppl 5:S180.

[25] Koh HY, Tay LK, Pang SM et al. Changing the way we diagnose tuberculosis with interferon gamma release assays. *Australasian J Dermatol* 2012;55:73-5.

[26] Kawamura L, Grinsdale JA, Ho CS et al. Interferon gamma release assays for prediction of tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:584-5.

[27] McNerney R, Maeurer M, Abubakar I et al. Tuberculosis diagnostics and biomarkers: needs, challenges, recent advances, and opportunities. *J Infect D* 2012;205:S147-58.

[28] Padmavathy L, Rao L, Veliath A. Utility of polymerase chain reaction as a diagnostic tool in cutaneous tuberculosis. *Indian J Dermatol Venereol Lepros* 2003;69:214-216.

[29] Ho CK, Ho MH, Chong LY. Cutaneous tuberculosis in Hong Kong: an update. *Hong Kong Med J* 2006;12(4):272-7.

- [30] Arora SK, Kumar B, Sehgal S. Development of a polymerase chain reaction dot-blotting system for detecting cutaneous tuberculosis. *Br J Dermatol* 2000;142:72-76.
- [31] Tan SH, Tan HH, Sun YJ et al. Clinical utility of polymerase chain reaction in the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in different type of cutaneous tuberculosis and tuberculids. *Ann Acad Med Singapore* 200;30:3-10.
- [32] Lawn SD, Zumla A. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis using the Xpert® MTB/RIF assay. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10(6):631-5.
- [33] Vadwai V, Boehme C, Nabeta P et al. Xpert MTB/RIF: a new pillar in diagnosis of extrapulmonary tuberculosis? *J Clin Microbiol* 2011;49(7):2540-5.
- [34] Hilleman D, Rüş-Gerdes S, Boehme C et al. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF System. *J Clin Microbiol* 2011;49(4):1202-1205.
- [35] Tortoli E et al. Clinical validation of Xpert® MTB/RIF for the diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 2012;40(2):442-7.
- [36] Yasaratne BMGD, Madegedara DM. Tuberculosis of the skin. *J Ceylon Coll Phys* 2010;41:83-88.
- [37] Frankel A, Penrose C, Emer J. Cutaneous Tuberculosis. A Practical Case Report and Review for the Dermatologist. [Case report and literature-review]. *J Clin Aesthetic Dermatol* 2009;2(10):19-27.
- [38] Cambau E. Le monde des bactéries (2) : le diagnostic bactériologique. Disponible à l'adresse URL: cours3bichat2012-2013.weebly.com/uploads/9/6/0/7/9607940/diapos_c5.pdf
- [39] Blanie M, Pellegrin JL and Maugein J. Apport de la PCR dans le diagnostic des tuberculoses extrapulmonaires. *Médecine et maladies infectieuses* 2005;35:17-22.
- [40] Jarlier V, Cambau E et Sougakoff W. Quels sont les nouveaux outils diagnostiques de la tuberculose ? Quel est leur intérêt pour la prise en charge du malade et quelle est leur indication ? *Rev Mal Respir* 2004;21(3-C2):36-43.
- [41] Hsiao PF, Tzen CY, Chen HC et al. Polymerase chain reaction based detection of *Mycobacterium tuberculosis* in tissues showing granulomatous inflammation without demonstrable acid-fast bacilli. *Int J Dermatol* 2003;42:281-6.
- [42] Khosravi AD, Omidan M. Application of PCR technique for laboratory diagnosis of cutaneous tuberculosis. *Pak J Med Sci* 2006;22(3):391-394.
- [43] Penneys NS, Leonardi CL and Cook S. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in five different types of cutaneous lesions by the polymerase chain reaction. *Arch Dermatol* 1993;12:1594-8.
- [44] Serfling U, Penneys NS and Leonardi CL. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a case of lupus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:318-22.
- [45] Steidl M et al. Lupus vulgaris confirmed by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 1993;119:314-8.
- [46] Chuang YH, et al. Simultaneous occurrence of papulonecrotic tuberculide and erythema induratum and the identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 1997;137:276-81.