

Rôle de l'adénosine désaminase dans le diagnostic de la tuberculose pleurale

[Role of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis]

Hanane Charaf, Bouchra Daher, Mouna Soualhi, Rachida Zahraoui, and Jamal Eddine Bourkadi

Service de Pneumo-Phtisiologie, l'Hôpital Moulay Youssef, Institut Mohammed V, Rabat, Morocco

Copyright © 2024 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: Background: Tuberculosis (TB) is a bacterial infection that can affect many organs including the pleura, and its diagnosis is not always easy. Adenosine deaminase (ADA) has been developed and widely used for the diagnosis of tuberculosis. Objective: To determine the diagnostic utility of adenosine deaminase (ADA) in a series of 80 pleural effusions, and whether pleural ADA can replace pleural biopsy in the evaluation of suspected pleural tuberculosis. We also propose a review of the literature on the characteristics, metabolism and clinical uses of ADA for the diagnosis of pleural tuberculosis in clinical practice. Methods: This is a retrospective study of 200 patients with pleural effusion, of whom 80 patients had an adenosine deaminase assay in pleural fluid. The study was conducted at the day hospital of Moulay Youssef Hospital, CHU Ibn Sina of Rabat, during the year of 2018.

Results: Among 200 patients admitted for pleurisy exploration, 80 patients had benefited from adenosine deaminase assay, 90% of pleurisies were of tubercular origin, 75% were retained on histological arguments (by pleural biopsy), while the remainder were retained in front of clinical, biological, radiological and evolutionary arguments. The median pleural ADA level was 53 IU/L.

Conclusion: ADA is a rapid and precise means of detecting tuberculous pleurisy, it can be used to support the diagnosis and in particular in case of absence of histological evidence either in front of the impossibility of realization of a pleural biopsy (child, effusion of small abundance), or in front of a not contributive anatomo-pathological result.

KEYWORDS: ADA, Adenosine deaminase, pleural tuberculosis.

RESUME: Contexte: La tuberculose est une infection bactérienne pouvant toucher de nombreux organes y compris la plèvre, le diagnostic de cette dernière n'est pas toujours aisé. L'adénosine désaminase (ADA) a été développée et largement utilisée pour le diagnostic de la tuberculose.

L'objectif: Déterminer l'utilité diagnostique de l'adénosine désaminase (ADA) dans une série de 80 d'épanchements pleuraux, et de savoir si l'ADA pleurale peut remplacer la biopsie pleurale pour l'évaluation d'une suspicion de tuberculose pleurale. Nous proposons également une revue de littérature sur les caractéristiques, le métabolisme et les utilisations cliniques de l'ADA pour le diagnostic de la tuberculose pleurale dans la pratique clinique.

Méthodes: Il s'agit d'une étude rétrospective de 200 patients présentant un épanchement pleural, dont 80 patients ayant réalisé un dosage de l'adénosine désaminase dans le liquide pleural. L'étude a été réalisée à l'hôpital du jour de l'hôpital Moulay Youssef, CHU Ibn Sina du Rabat.

Résultats: Parmi les 200 patients admis pour exploration d'une pleurésie, 80 malades avaient bénéficié du dosage de l'adénosine désaminase, 90% des pleurésies étaient d'origine tuberculeuse, 75 % étaient retenues sur des arguments histologiques (par biopsie pleurale), alors que le reste était retenu devant des arguments cliniques, biologiques, radiologiques et évolutives. Le taux médian d'ADA pleural était de 53UI/L.

Conclusion: ADA est un moyen rapide et précis de détecter la pleurésie tuberculeuse, elle peut être utilisée pour appuyer le diagnostic et en particulier en cas d'absence d'une preuve histologique soit devant l'impossibilité de réalisation d'une biopsie pleurale (l'enfant, épanchement de faible abondance), ou devant un résultat anatomo-pathologique non contributif.

MOTS-CLEFS: ADA, Adénosine désaminase, tuberculose pleurale.

1 INTRODUCTION

La tuberculose (TB) est une maladie bactérienne causée par le *Mycobacterium tuberculosis*. La tuberculose reste l'un des principaux problèmes de santé publique au Maroc et dans le monde. Au niveau mondial, l'OMS estime que 10,0 millions (fourchette de 8,9 à 11,0 millions) de personnes ont contracté la tuberculose en 2020 [1], la tuberculose a entraîné 1,2 million (fourchette de 1,1 à 1,5 million) de décès dans le monde chez les personnes séronégatives au cours de la même année (une réduction par rapport à 1,7 million en 2000), et 208 000 décès supplémentaires (fourchette, 177000-242000) parmi les personnes séropositives (contre 678 000 en 2000) [1]. Au Maroc, en 2020 on a notifié 30 762 cas de tuberculose soit 86/100000 habitants, toutes formes confondues [2]. Un diagnostic rapide est essentiel pour un programme efficace de lutte contre la tuberculose.

La démarche diagnostique devant la suspicion de la tuberculose pleurale repose sur les données épidémiologiques, clinique, radiologique, biologique et histologique. Néanmoins, le caractère invasif de la biopsie pleurale associé à la croissance particulièrement longue et difficile des mycobactéries et le coût élevé des techniques de biologie moléculaire, aux résultats peu spécifiques, rendent le diagnostic définitif difficile à établir. Depuis une vingtaine d'années, la détermination de l'activité de l'adénosine désaminase (ADA) dans les liquides biologiques au cours de processus tuberculeux a suscité l'intérêt de certains biologistes et cliniciens, de pays à forte prévalence de tuberculose, qui recommandent son association aux autres outils diagnostiques.

L'adénosine désaminase est une enzyme ubiquitaire intervenant dans le métabolisme des bases puriques est largement retrouvée dans les lymphocytes T, les monocytes et les macrophages activés lors d'un processus d'immunité à médiation cellulaire. La revue de la littérature concernant cette enzyme montre à travers plusieurs études clinicobiologiques internationales, un certain consensus quant à l'intérêt que revêt sa détermination dans les liquides biologiques pour le diagnostic d'une tuberculose. Concernant le liquide pleural, les valeurs seuils rapportées varient de 33 à 48 U/L avec des sensibilités et spécificités supérieures à 80 %.

Nous proposons à travers ce travail de faire le point sur l'intérêt de la détermination de cette activité enzymatique dans le liquide pleural.

2 MATÉRIELS ET MÉTHODES

Une étude rétrospective de 200 patients présentant un épanchement pleural a été réalisée à l'hôpital du jour, service de pneumo-physiologie de l'hôpital Moulay Youssef, CHU Ibn Sina du Rabat, durant l'année de 2018. 80 patients ayant réalisé un dosage de l'adénosine désaminase dans le liquide pleural. L'analyse statistique a été effectuée par le logiciel SPSS 20. Nous avons calculé la sensibilité (Se), la spécificité (Sp), la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) avec un seuil d'ADA fixé à 37UI/L.

3 RÉSULTATS

Nous avons inclus 200 patients admis pour pleurésie, dont 80 malades avaient bénéficié du dosage de l'adénosine désaminase, avec une moyenne d'âge de 45 ± 30 ans, le sex-ratio est de 1,2 (44 % femmes et 56 % hommes), 65 % avaient des habitudes toxiques. 90% des pleurésies étaient d'origine tuberculeuse, 75 % étaient retenues sur des arguments histologiques (par biopsie pleurale), alors que le reste était retenu devant des arguments cliniques, biologiques, radiologiques et évolutives. Le taux médian d'ADA pleural était de 53UI/L. La sensibilité était de 89 %, la spécificité: 60 %, la VPP: 77 %, et la VPN: 96 %.

4 DISCUSSION

L'adénosine désaminase (ADA) est une enzyme ubiquitaire qui catalyse la désamination de l'adénosine en inosine et celle de la désoxyadénosine en désoxyinosine avec libération de l'ammoniaque dans le milieu [3].

L'activité de l'ADA résulte de l'action de deux isoenzymes Ada-1 et Ada-2 qui ont des pH différents et des affinités relatives à leurs substrats, l'adénosine et la désoxyadénosine.

L'ADA-1 est présente dans de nombreux tissus, y compris les globules rouges, sa détection reflète essentiellement une nécrose cellulaire. L'ADA-2 n'est présente que dans les macrophages et les monocytes [4, 5]. L'ADA agit sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes, en particulier des lymphocytes T. Elle agit également dans la maturation des monocytes en les transformant en macrophages.

L'activité totale élevée de l'ADA dans les épanchements pleuraux tuberculeux est principalement due à une augmentation de l'ADA-2 qui est un marqueur diagnostique plus efficace que l'activité totale de l'ADA, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative [6].

L'ADA est un indicateur important de l'immunité cellulaire active; il augmente dans les fluides biologiques au cours d'une maladie infectieuse caractérisée par des micro-organismes infectant les macrophages; la carence en ADA chez l'homme se manifeste principalement par une lymphopénie et une immunodéficience grave [7]. Les niveaux d'ADA augmentent dans la tuberculose en raison de la stimulation des cellules T par des antigènes mycobactériens [5].

L'activité de l'ADA est le plus souvent mesurée par la méthode de Giusti qui utilise l'adénosine comme substrat et le sulfate d'ammonium comme standard. Une unité d'enzyme ADA correspond à la libération d'1 mol d'ammoniaque/L/min à 37 °C quantifiée par la réaction chimique de Berthelot (hypochlorite, phénol, nitroprussiate) [8], ce qui permet une certaine uniformité des résultats au niveau international et leur comparaison. Cette technique simple, rapide et peu coûteuse peut être facilement mise en œuvre. À ces avantages s'ajoute sa meilleure stabilité dans les liquides d'épanchement, 21 jours à température ambiante sous un mélange glycérol éthylène glycol [9], et la bonne reproductibilité de sa mesure [10].

La prévalence de la tuberculose dans la population peut affecter considérablement la valeur prédictive du test ADA. Par conséquent, un niveau d'ADA élevé dans un pays où la prévalence de la tuberculose est faible ou très faible représente probablement un résultat faussement positif. Cependant, en raison de sa valeur prédictive négative élevée maintenue, quel que soit le taux de prévalence de la maladie, un niveau d'ADA inférieur à 35 U/L permis d'exclure le diagnostic de la tuberculose [11].

Depuis sa description il y a 30 ans [12], la mesure de l'activité de l'adénosine désaminase (ADA) dans le liquide pleural est considérée par certains comme un standard de référence important pour l'identification de la tuberculose pleurale (TB) dans la pratique clinique [13,14], alors que par d'autres elle est simplement une aide au diagnostic différentiel de l'épanchement pleural [15].

Les méthodes conventionnelles utilisent pour le diagnostic de la tuberculose pleurale, telles que l'examen direct du liquide pleural par coloration de Ziehl-Neelsen, la culture du liquide pleural et la biopsie pleurale, ne sont pas toujours efficace et elles ont des limites. L'examen microscopique du liquide pleural est rarement positif (5%). [16, 17, 18] La culture du liquide pleural a une faible sensibilité (24-58 %), et plusieurs semaines sont nécessaires pour cultiver le *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). [18,19] La biopsie du tissu pleural et la culture du matériel de biopsie sont largement considérées comme les meilleures méthodes pour confirmer le diagnostic. [16,17] Bien qu'elles ne soient pas parfaites, la culture et/ou la biopsie sont donc largement considérées comme la norme de diagnostic. [17] Cependant, la biopsie pleurale est invasive, dépendante de l'opérateur et techniquement difficile (en particulier chez les enfants). [20] Parfois, le diagnostic différentiel de la tuberculose pleurale nécessite des procédures plus invasives comme la thoracoscopie ou thoracotomie. Ces procédures qui nécessitent une expertise, peuvent entraîner des complications et même augmenter la morbidité des patients. La thoracoscopie pour le diagnostic de la tuberculose pleurale offre un rendement diagnostique positif de près de 100% à l'histologie et de 76% à la culture [21,22]

Il convient de noter que l'utilisation de la biopsie pleurale pour diagnostiquer la tuberculose pleurale a considérablement diminué dans certains pays au profit de la détermination simple, rapide et comparativement peu coûteuse de l'ADA dans le liquide pleural, mais malgré la sensibilité et la spécificité élevée prouvé par plusieurs études. Certains auteurs précisent que ce paramètre n'est pas encore suffisant pour supplanter la biopsie pleurale et spécialement dans les pays à faible incidence de tuberculose, contrairement à Sharma qui rapporte que, pour une valeur seuil de 100 U/L de l'activité de l'Ada dans le liquide pleural, il est possible d'éviter la ponction biopsie chez 40 % des patients [23]. Néanmoins, dans les zones à forte charge de tuberculose pharmaco-résistante, les résultats des cultures (y compris ceux des échantillons de biopsie pleurale) sont particulièrement nécessaires.

Les niveaux pleuraux d'un certain nombre de biomarqueurs ont été proposés comme aides au diagnostic de la tuberculose extra-pulmonaire (TEP), y compris ceux de l'ADA, de l'interféron-g, de l'interleukine-12p40, de l'interleukine-18, de la protéine acide immunosuppressive et du récepteur soluble de l'interleukine-2, dont les niveaux sont tous significativement plus élevés dans tuberculose extra-pulmonaire que dans l'atteinte extra-pulmonaire d'origine non tuberculeuse. [24, 25] Hiraki et ses collègues ont comparé directement les sensibilités de ces marqueurs dans le cadre d'une étude. [25] L'analyse ROC a démontré que l'interféron-g est l'indicateur le plus sensible et le plus spécifique de la (TEP) parmi les six marqueurs biologiques ci-dessus (AUC, 1,00). Viennent ensuite le récepteur soluble de l'interleukine-2 (SSC, 0,99), puis l'ADA (SSC, 0,96), l'interleukine-18 (SSC, 0,95), la protéine acide immunosuppressive (SSC, 0,93) et l'interleukine-12p40 (SSC, 0,87)

Villegas a procédé à une étude comparative de l'activité de l'Ada dans le liquide pleural, l'interféron gamma (IFN γ) et la polymérase chaîne réaction (PCR) chez 140 patients présentant un épanchement pleural, Les résultats montrent les sensibilités

et les spécificités suivantes: 88 % et 85,7 % pour l'activité de l'Ada; 85,7 % et 97,1 % pour IFNc et finalement 73,8 % et 90 % pour la PCR [26]

Une méta-analyse réalisée par Qiu-Li Ling et ces collaborateurs a montré que la sensibilité du test ADA varie de 0,47 à 1,00 (moyenne était de 0,92, IC a 95%) tandis que la spécificité varie de 0,41 à 1,00 (moyenne était de 0,90, IC a 95%) et que la sensibilité et la spécificité conjointes maximales étaient de 0,91, tandis que la SSC était de 0,96, indiquant un niveau relativement élevé de précision globale [27]. De nombreuses études ont confirmé la grande sensibilité et la spécificité de l'ADA (sensibilité 92% et spécificité 89%) pour le diagnostic précoce de la TB pleurale. Presque tous les chercheurs ont montré une sensibilité et une spécificité de 90 à 100 % pour la valeur de l'ADA dans le liquide pleural en utilisant différents niveaux de seuil. Gupta et al. ont montré une sensibilité et une spécificité pour le diagnostic de l'épanchement pleural tuberculeux de 100 % et 94,1 % respectivement [28], ce qui est presque similaire à l'étude réalisée par Burgess et al. (Sensibilité 90 % et spécificité 89 % à la valeur limite de 50 U/L) [29], Strankinga et al. (Sensibilité 100 % et spécificité 87 % à la valeur limite de 53 U/L) [30] et Farhana et al. (Sensibilité 95 % et spécificité 83,3 % à la valeur limite de 40 U/L) [31]. Dans notre étude la sensibilité était de 89 %, la spécificité: 60 %

Certains auteurs proposent d'associer l'activité de l'Ada à d'autres paramètres. Duprat Neves et al., rapportent dans leur étude les résultats de l'association de quatre indicateurs en l'occurrence, l'activité de l'Ada, le pourcentage de lymphocytes, la concentration de protéines au niveau du liquide pleural et l'âge des patients. Les auteurs notent d'une part que, quand la valeur de l'activité de l'Ada est supérieure à 39 U/L, la probabilité d'une pleurésie d'origine tuberculeuse passe de 50 à 85 %; en revanche, quand sa valeur est inférieure à 39 U/L, elle est réduite à 6 %. Cela justifie de choisir une valeur seuil pour poser le diagnostic. Les auteurs soulignent, d'autre part, l'intérêt de l'association de ces quatre paramètres en s'appuyant sur les valeurs de sensibilité et de spécificité de différentes combinaisons: activité de l'Ada et taux des lymphocytes seulement: 94,9 % et 84,5 %; activité de l'Ada, pourcentage de lymphocytes et taux de protéines: 92,9 % et 90,7 %; intégration des quatre paramètres: 90,9 % et 93,8 %, les valeurs seuils qui ont été retenues sont 39 U/L pour l'activité de l'Ada, âge inférieur à 45 ans, taux de lymphocytes supérieur à 81 % et celui des protéines supérieur à 41 g/L [32].

Dans notre expérience la recherche de l'activité d'Ada a été demandée pour appuyer le diagnostic de pleurite tuberculeuse devant un contexte clinique et un épanchement exsudatif lymphocytaire avec biopsie non concluante soit parce que la biopsie n'a pas été faite vu la faible abondance du liquide ou soit pour avoir un résultat rapide sans attendre les résultats de biopsie

Néanmoins, il est vrai que dans certaines pathologies, l'activité de l'Ada est élevée en dehors de la tuberculose au cours: infection purulente non tuberculeuse, arthrite rhumatoïde et pleurésies néoplasiques. Cependant, le diagnostic de ces entités peut être généralement établi en se basant sur les données cliniques, biochimiques et cytologiques de routine [3]

5 CONCLUSION

L'ADA est une enzyme essentielle de la voie catabolique des purines qui catalyse la réaction de désamination de l'adénosine en inosine qui augmente dans la tuberculose en raison de la stimulation des lymphocytes T par les antigènes mycobactériens.

Le bilan diagnostique des épanchements exsudatifs doit inclure une mesure de l'ADA dans le liquide pleural car, même dans les zones à faible prévalence de tuberculose, c'est un moyen rapide et précis de détecter la pleurésie tuberculeuse. Une valeur de l'ADA supérieure à 35 U/L plaide fortement contre cette maladie, une activité ADA extrêmement élevée devrait faire suspecter un empyème ou un lymphome.

La détermination de l'ADA est un test relativement sensible et spécifique pour le diagnostic de la pleurésie tuberculeuse. La mesure de l'ADA dans l'épanchement pleural est donc susceptible d'être un outil de diagnostic utile pour la pleurésie tuberculeuse. Les résultats des dosages de l'ADA doivent être interprétés en parallèle avec les résultats cliniques et les résultats des tests conventionnels

CONFLIT D'INTÉRÊT: Aucun

REFERENCES

- [1] World Health Organization (WHO) 2020. Global Tuberculosis report. <http://www.who.int/tb/country/en/index.html>, 2020.
- [2] Ministère de la Santé, Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies. Situation Epidémiologique de la tuberculose au Maroc-Année 2020.

- [3] El Jahiri Y, Chellak S, Garcia C, Ceppa F, Burnat P. L'intérêt du dosage de l'adénosine désaminase dans les liquides biologiques au cours d'une tuberculose. *Ann Biol Clin*; 64 (2): 117-24, 2006.
- [4] Kaya S, Cetin ES, Aridogan BC et al. Activité de l'adénosine désaminase dans le sérum de patients atteints d'hépatite - un outil utile pour surveiller l'état clinique. *J Microbiol Immunol Infect*; 40: 288-92, 2007.
- [5] Gakis C. Adénosine désaminase (ADA), isoenzymes ADA1 et ADA2: rôle diagnostique et biologique. *Eur Respir J*; 9: 632-3, 1996.
- [6] Valdés L, San José E, Alvarez D, Valle JM. Analyse de l'isoenzyme adénosine désaminase (ADA) dans épanchements pleuraux: rôle diagnostique et pertinence pour l'origine de l'augmentation de l'ADA dans la pleurésie tuberculeuse. *Eur Respir J*, 9, 747-751, 1996.
- [7] Cimen F, Ciftci TU, Berktaş BM et al. La relation entre les niveaux d'adénosine désaminase sérique dans la tuberculose pulmonaire ainsi que la résistance aux médicaments et la catégorie de tuberculose. *Turkish Respir J*; 9: 20-3, 2008.
- [8] Giusti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer HU, ed. *Methods of enzymatic analysis*. New York: Academic Press,; 303-7, 1974.
- [9] Miller KD, Barnette R, Light RW. Stability of adenosine deaminase during transportation. *Chest*; 126: 1933-7, 2004.
- [10] Gary Lee YC, Jeffrey TR, Michel Rodriguez R, Kent D, Richard W. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest*; 120: 356-61, 2001.
- [11] José M. Porcel, Aureli Esquerda, Silvia Bielsa. Performance diagnostique de l'activité de l'adénosine désaminase dans Le liquide pleural: Une expérience monocentrique avec plus de 2100 patients consécutifs. *European Journal of Internal Medicine* 21, 419-423, 2010.
- [12] Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. L'activité de l'adénosine désaminase dans les épanchements pleuraux: une aide au diagnostic différentiel. *Br Med J*; 2: 1751-2, 1978.
- [13] Valdés L, Pose A, San José E, Martinez-Vázquez JM. Épanchements pleuraux tuberculeux. *Eur J Intern Med*; 14: 77-88, 2003.
- [14] Segura RM, Pascual C, Ocaña I, Martinez-Vázquez JM, Ribera E, Ruiz I, et al. Adénosine désaminase dans le corps fluids: un outil de diagnostic utile pour la tuberculose. *Clin Biochem*; 22: 141-8, 1989.
- [15] Frye MD, Sahn SA. Épanchements pleuraux tuberculeux chez des patients non infectés par le VIH; 17.3, 2009.
- [16] Valdés L, Alvarez D, San Jose E, et al. Pleurisie tuberculeuse. Une étude portant sur 254 patients. *Arch Intern Med*; 158: 2017-21, 1998.
- [17] Escudero Bueno C, Garcia Clemente M, Cuesta Castro B, et al. Analyse cytologique et bactériologique des échantillons de biopsie de liquide et de pleur avec l'aiguille de Cope. Étude de 414 patients. *Arch Intern Med*; 150: 1190-4, 1990.
- [18] Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, et al. Épanchements pleuraux tuberculeux. *Chest*; 91: 106-9, 1987.
- [19] Perez-Rodriguez E, Jimenez Castro D. L'utilisation des isoenzymes adénosine désaminase et adénosine désaminase dans le diagnostic de la pleurite tuberculeuse. *Curr Opinions Pulm Med*; 6: 259-66, 2000.
- [20] Porcel JM. Épanchement pleural tuberculeux. *Lung*; 187: 263-70, 2009.
- [21] Lumière RW. Mise à jour sur l'épanchement pleural tuberculeux. *Respirology*; 15: 451-8, 2010.
- [22] Sharma SK, Suresh V, Mohan A, et al. A prospective study of sensitivity and specificity of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculosis pleural effusion. *Indian J Chest Dis Allied Sci*; 43: 149-55, 2001.
- [23] Wong PC. Prise en charge de la pleurite tuberculeuse: peut-on faire mieux ? *Respirology*; 10: 144-8, 2005.
- [24] Hiraki A, Aoe K, Eda R, et al. Comparaison de six marqueurs biologiques pour le diagnostic de la pleurite tuberculeuse. *Chest*; 125: 987-9, 2004.
- [25] Abrams LD. Nouvelles inventions: un poinçon de biopsie pleurale. *Lancet*; 1: 30-31, 1958.
- [26] Qiu-Li L, Huan-Zhong S, Ke Wang, Shou-Ming Q, Xue-Jun Q. Précision diagnostique de l'adénosine désaminase dans la pleurésie tuberculeuse: Une méta-analyse. *Médecine respiratoire* 102, 744-754, 2008.
- [27] Gupta DK, Suri JC, Goel A. Efficacité de l'ADA dans le diagnostic des épanchements pleuraux. *1nd J Chest Dis*; 32 (4): 205-8, 1990.
- [28] Burgess LJ. Utilisation de l'adénosine désaminase comme outil de diagnostic de la pleurésie tuberculeuse. *Thorax*; 50 (6): 672-4, 1995.
- [29] Strankinga WF. Activité de l'adénosine désaminase dans les épanchements pleuraux tuberculeux: un test de diagnostic. *Tubercle*; 68 (2): 137-40, 1987.
- [30] Farhana A, Islam MS, Rehena Z et al. Adenosine Deaminase and Other Conventional Diagnostic Parameters in Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion. *Dinajpur Med Col J*; 6 (2): 105-12, 2013.
- [31] Duprat Neves D, Marquis Diaz R, Alves Da Cunha AL, Amorim Presa PC. What is the probability of a patient presenting a pleural effusion due to tuberculosis ? *Braz J Inf Dis*; 8: 311-8, 2004.