

PROGRES RÉCENTS DANS LE DIAGNOSTIC DÉCENTRALISÉ DE LA TUBERCULOSE

Pr Florence Doucet-Populaire

LBMR tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire

Hôpital Antoine Béchère

GHU Université Paris-Saclay

Conflits d'intérêt en relation avec cette présentation

- Participation à des réunions scientifiques
 - BioMérieux
 - Cépheid

Messages clefs



- La tuberculose doit toujours être considérée comme un **diagnostic différentiel**.
- Un diagnostic rapide et un traitement ciblé sont essentiels pour prévenir une évolution défavorable de la maladie ainsi que sa transmission à d'autres individus.
- La détection précoce de la résistance aux médicaments est essentielle et indispensable.
- Le traitement de l'infection tuberculeuse dans les groupes vulnérables empêchera une nouvelle propagation mondiale de la tuberculose

Diagnostic bactériologique précoce de la Tuberculose maladie

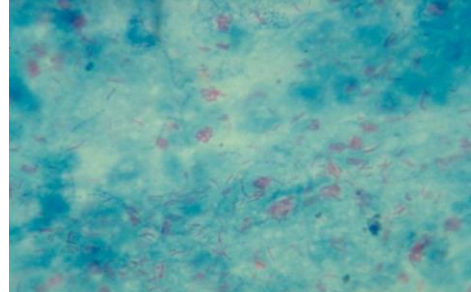
- Crucial
- **Diagnostic de certitude**
- Mise rapide sous traitement
- Recherche de résistance
- Toujours d'actualités notamment dans les populations à risque

Etapes du diagnostic bactériologique

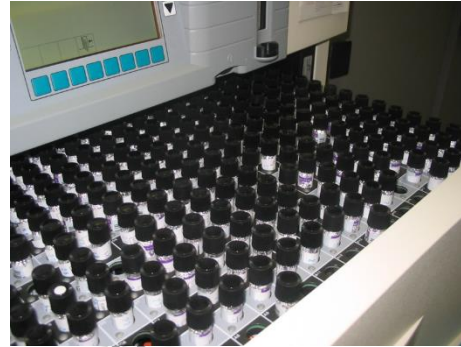
Laboratoire de confinement L3



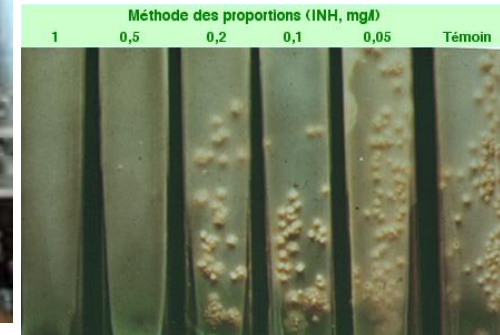
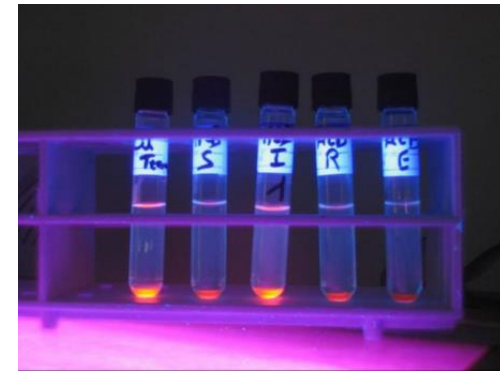
J0-J0
examen microscopique, PCR



J1-M1
culture / identification



J2-M2
antibiogramme



délais

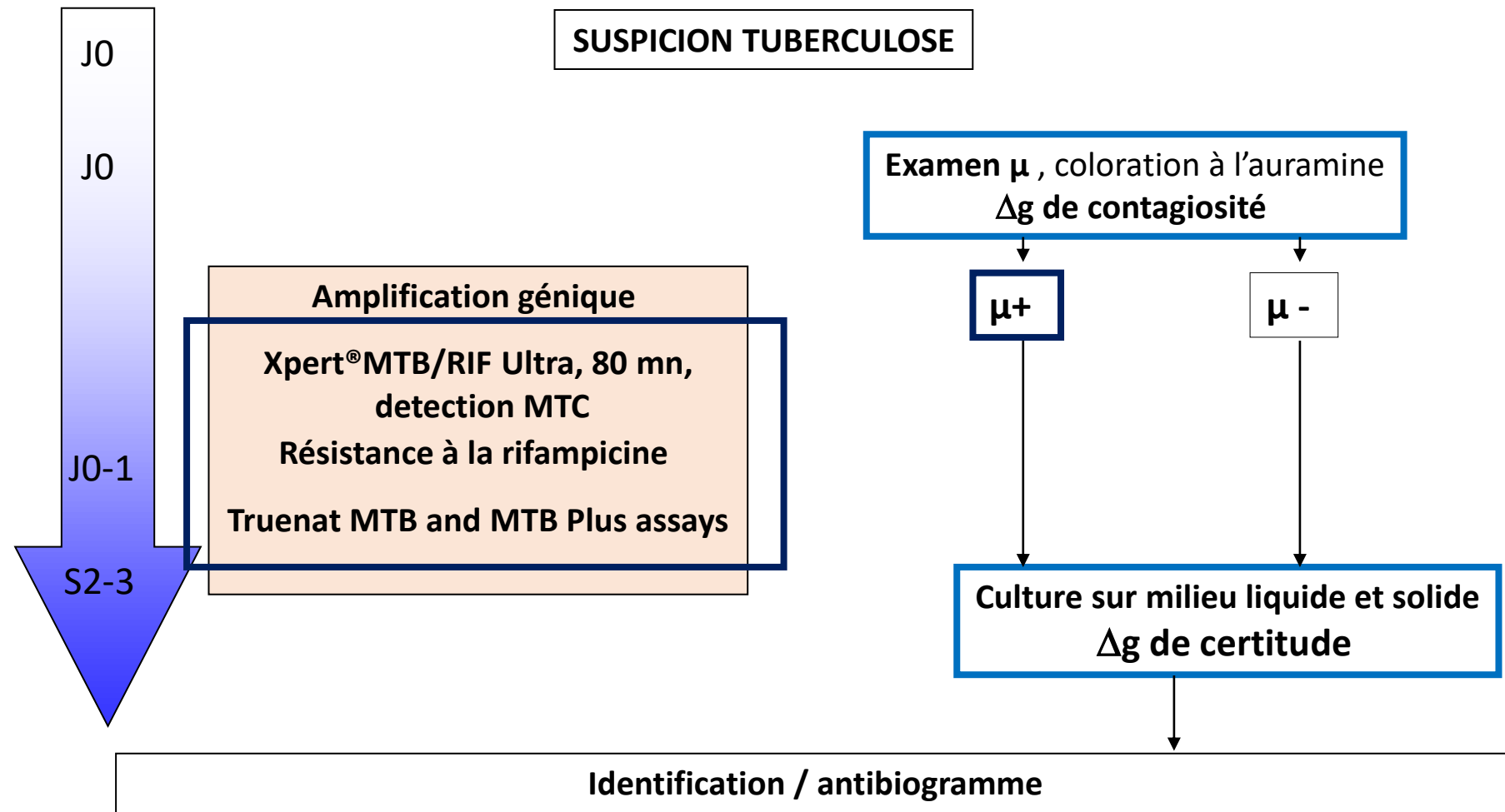
Progrès : raccourcissement délais de réponse

Recommandation OMS

Compte tenu des limites de la culture et de la microscopie directe, l'OMS recommande un **test moléculaire** comme test de diagnostic initial chez un patient suspect

Intérêt :

- Rapidité (rendu le jour même)
- La bonne sensibilité et spécificité
- Information sur les résistances aux antituberculeux éventuelles
- Test unitaire
- Délocalisation (réalisable hors Laboratoire L3)
- pas de compétences et d'infrastructures avancées.



Comment utiliser au mieux la PCR pour accélérer le diagnostic et mettre le diagnostic au plus près du patient ?

Comment utiliser au mieux la PCR pour accélérer le diagnostic ?

- Sur les populations à risque (POC)
- Pour les tuberculoses difficiles à diagnostiquer
 - tuberculoses extrapulmonaires
 - chez les enfants
 - Selles
- Pour les tuberculoses MDR ou XDR

Improving tuberculosis management in prisons: Impact of a rapid molecular point-of-care test

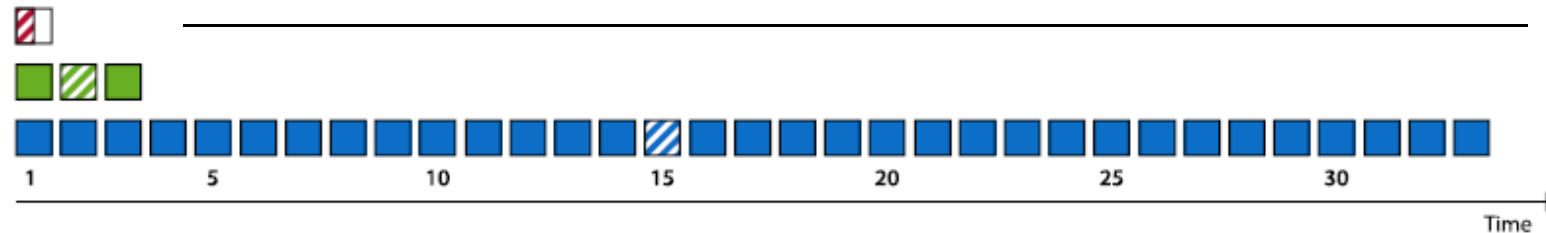
Marine Evrein^{a,1}, Loïc Hermet^{b,1}, Christelle Guillet-Caruba^a, Pierre-Louis Nivose^b, Vallier Sordoillet^a, Guillaume Mellon^b, Anne Dulioust^b, Florence Doucet-Populaire^{a,c,*}



Table 3

Xpert[®] MTB/RIF Ultra sensitivity and specificity on the raw and decontaminated sputum.

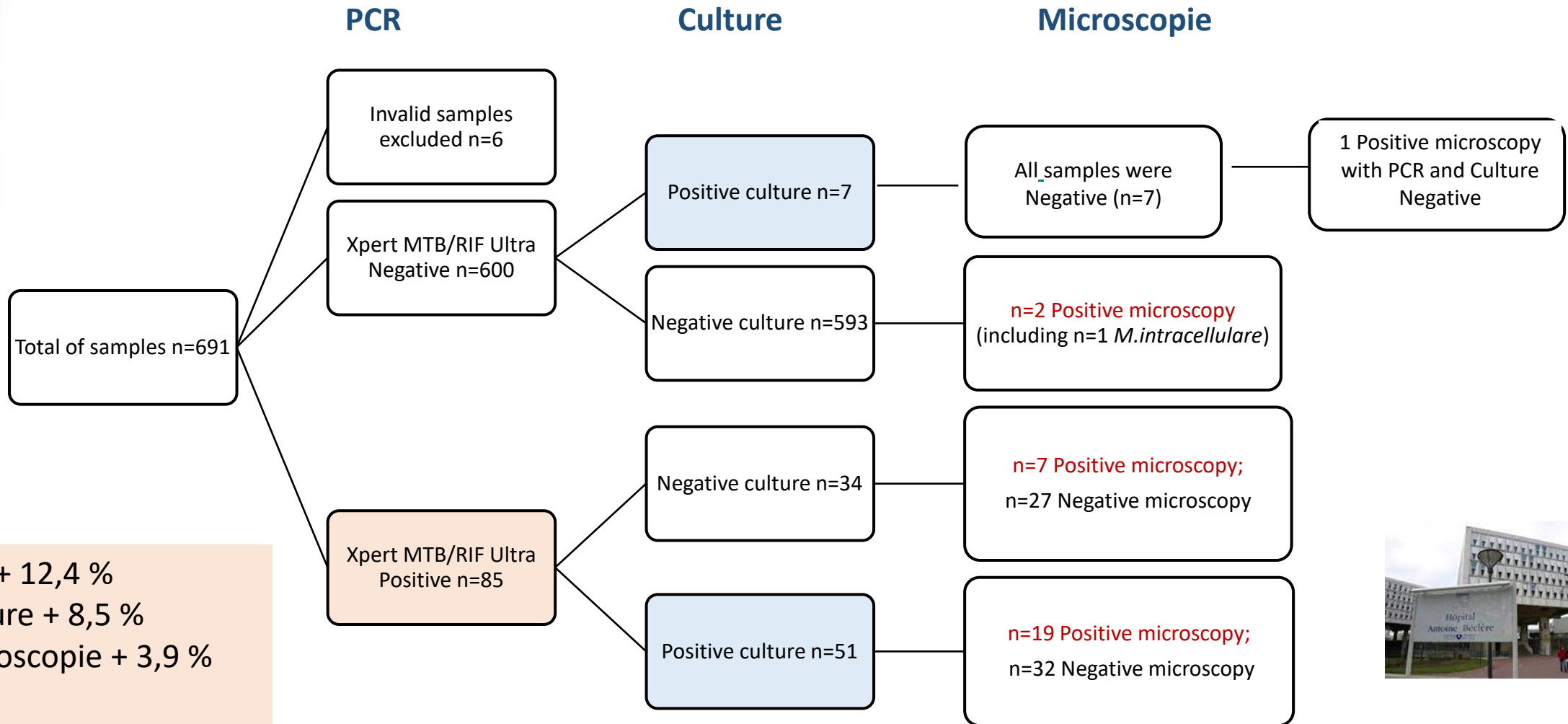
Xpert sensibility and specificity	Smear positive	Smear negative	All samples
Raw sputum (n = 94)			
Sensitivity	100%	85.7%	92.3%
	95% CI: 61 - 100%	95% CI: 48.7 - 97.4%	95% CI: 66.7 - 98.6%
Specificity			100%
			95% CI: 95.3 - 100%
Decontaminated sputum (n = 200)			
Sensitivity	100%	76.9%	85.7%
	95% CI: 67.6 - 100%	95% CI: 49.7 - 91.8%	95% CI: 65.4 - 95%
Specificity			100%
			95% CI: 97.9 - 100%



Xpert Smear Culture Average = 1 day of delayed results

J Infect. 2021 Feb;82(2):235-239.

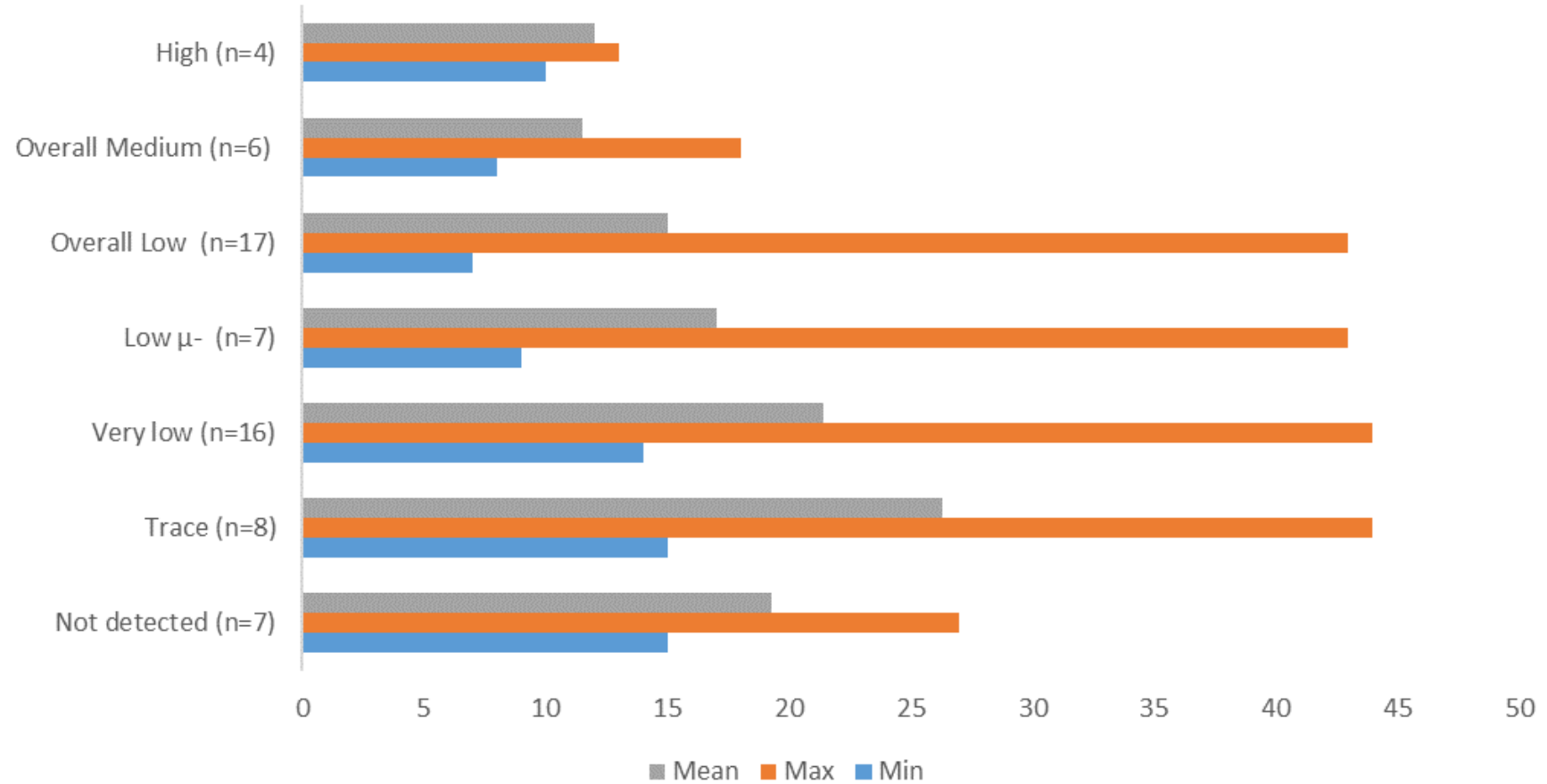
Utilisation en systématique de la PCR sur les prélèvements extra-pulmonaires



PCR + 12,4 %
 Culture + 8,5 %
 Microscopie + 3,9 %



Délais de la culture en fonction des résultats de PCR sur les prélèvements extrapulmonaires



nouveau test Xpert MTB/XDR



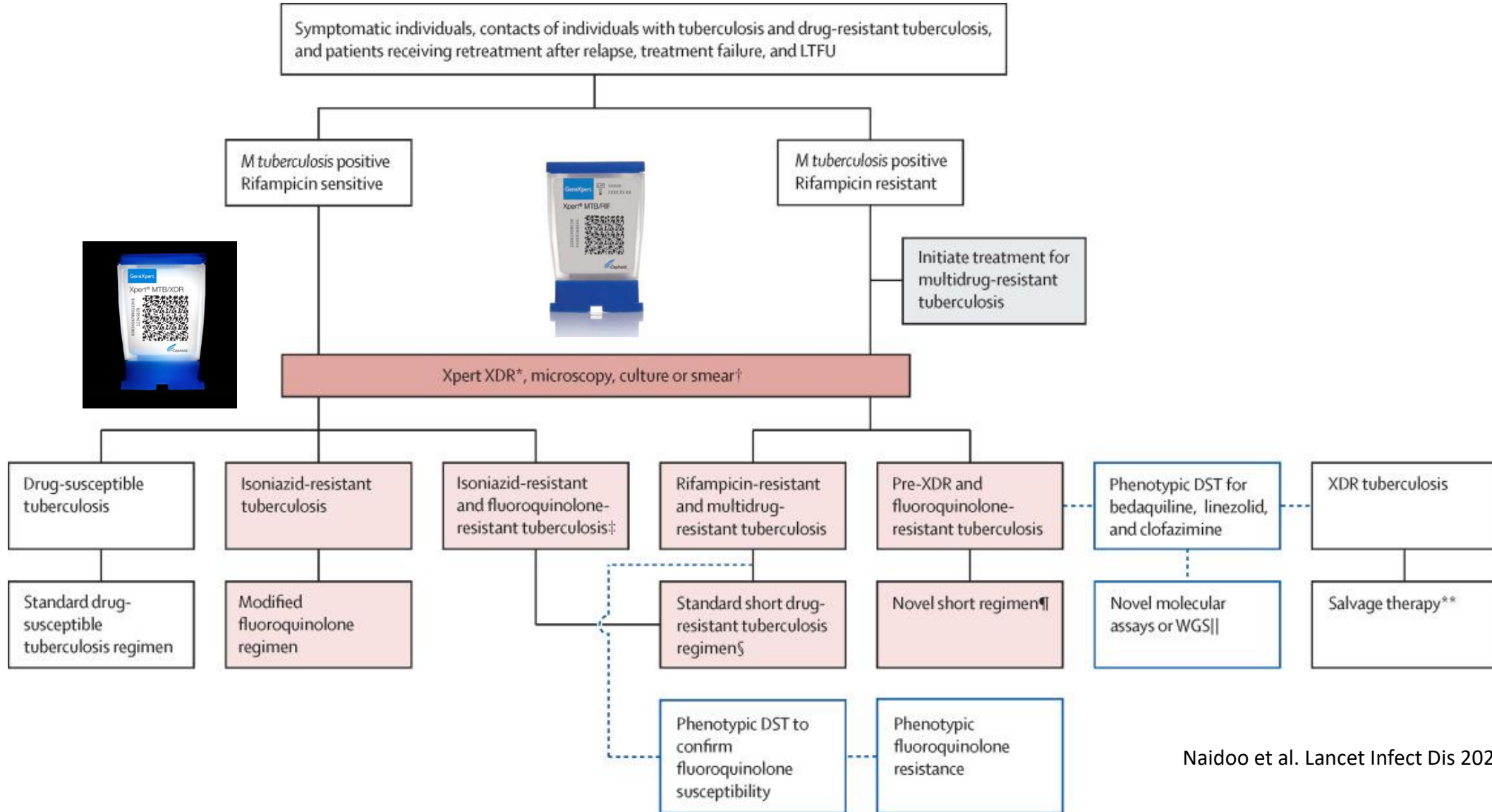
test rapide combinant la
détection :

1. Mycobactéries du complexe tuberculosis
2. des mutations associées à la résistance aux antituberculeux autres que la rifampicine

Table A2.4. Gene targets, codon regions and nucleotide sequences that determine presence of variants associated with drug resistance in the Xpert MTB/XDR test

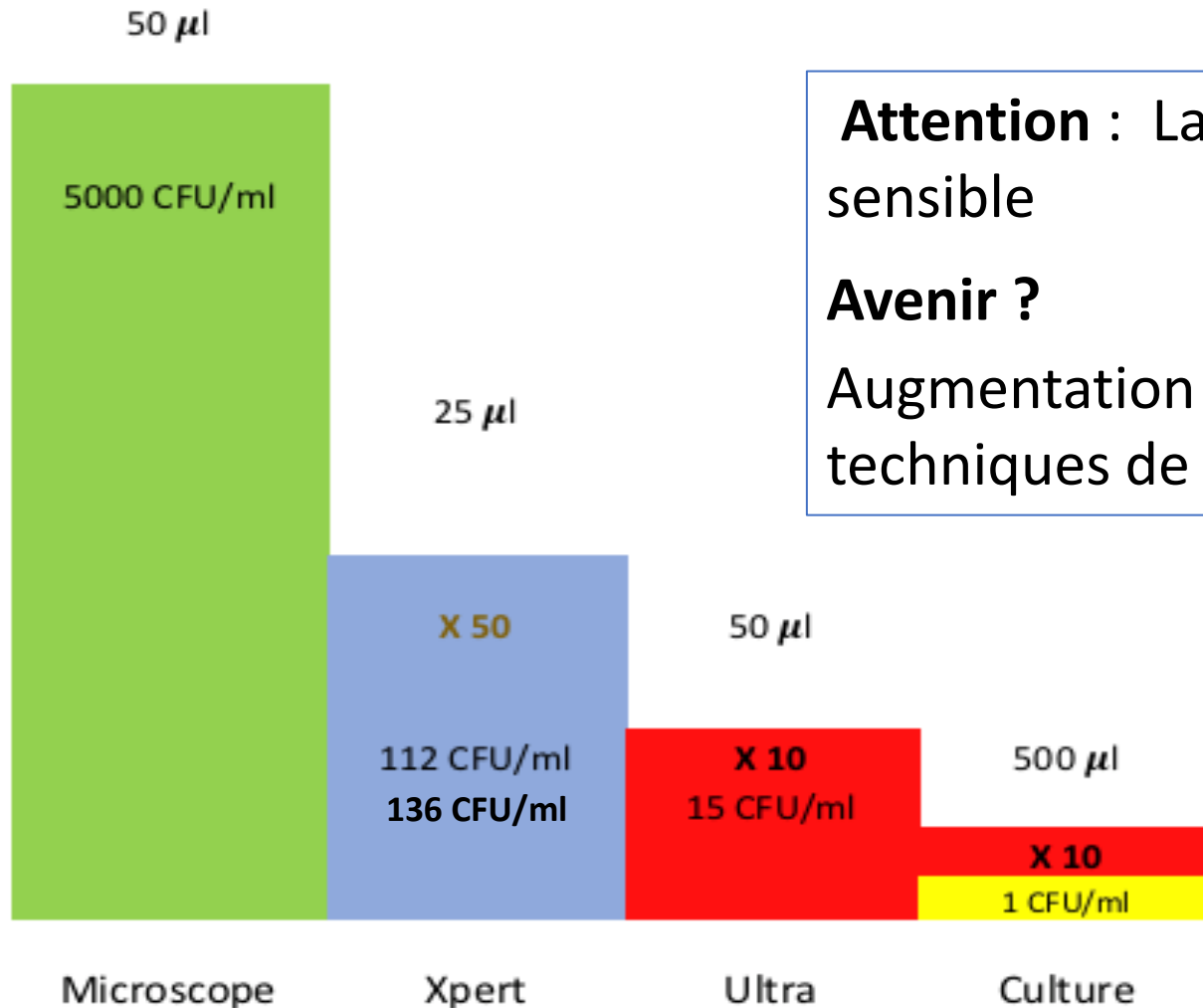
Drug	Gene target	Codon regions	Nucleotide
Isoniazid	<i>inhA</i> promoter	Not applicable	-1 to -32 intergenic region
	<i>katG</i>	311-319	939-957
	<i>fabG1</i>	199-210	597-630
	<i>oxyR-ahpC</i> intergenic region	Not applicable	-5 to -50 intergenic region (or -47 to -92) ^a
Ethionamide	<i>inhA</i> promoter	Not applicable	-1 to -32 intergenic region
Fluoroquinolones	<i>gyrA</i>	87-95	261-285
	<i>gyrB</i>	531-544 (or 493-505) ^a	1596-1632
Amikacin, kanamycin, capreomycin	<i>rrs</i>	Not applicable	1396-1417
Amikacin, kanamycin	<i>eis</i> promoter	Not applicable	-6 to -42 intergenic region

Flux de travail proposé pour l'incorporation de Xpert XDR dans les algorithmes de diagnostic de la tuberculose



Naidoo et al. Lancet Infect Dis 2022

Sensibilité des différentes techniques pour la recherche du complexe tuberculosis et volume testé

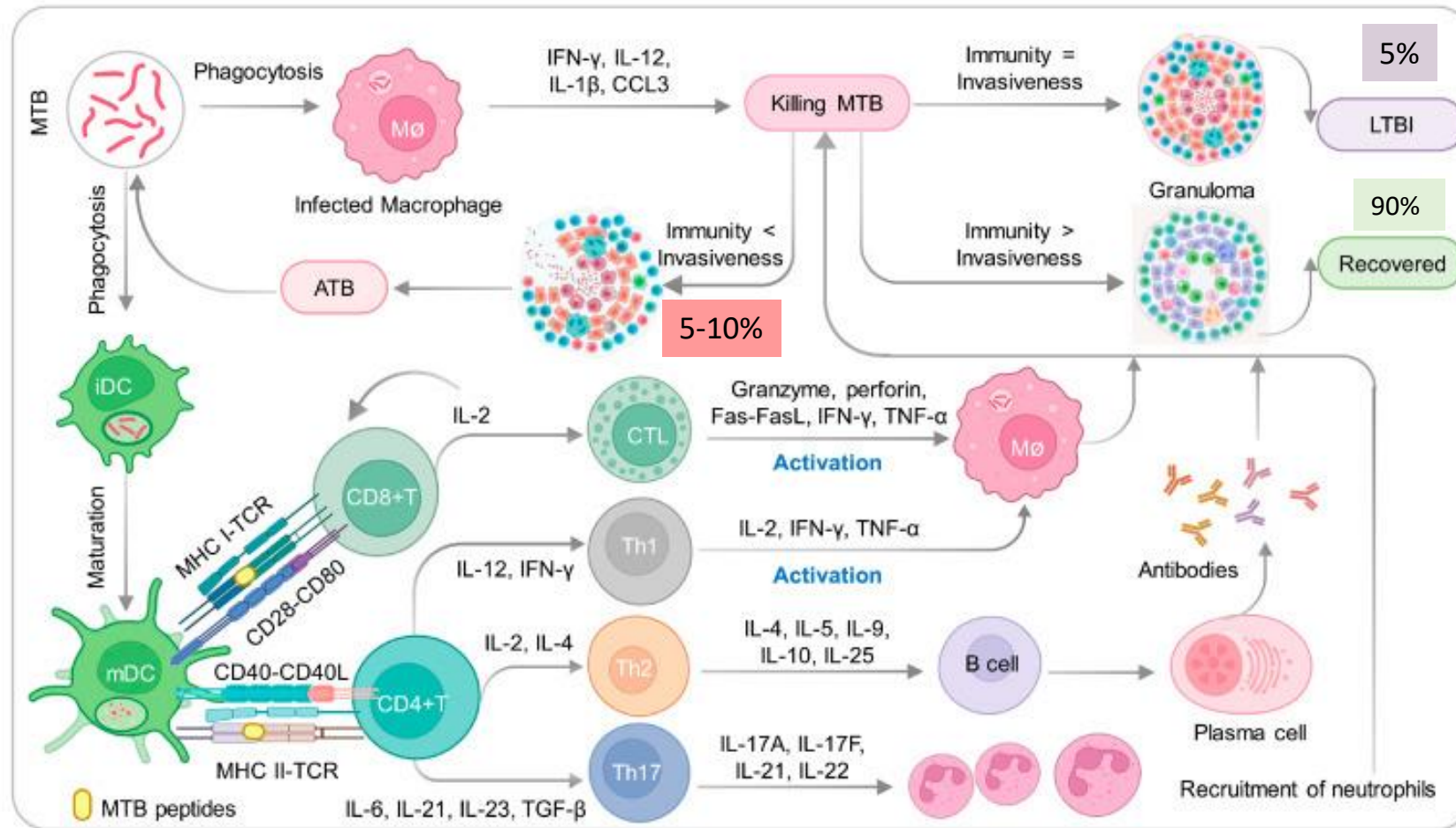


Attention : La culture reste la méthode la plus sensible

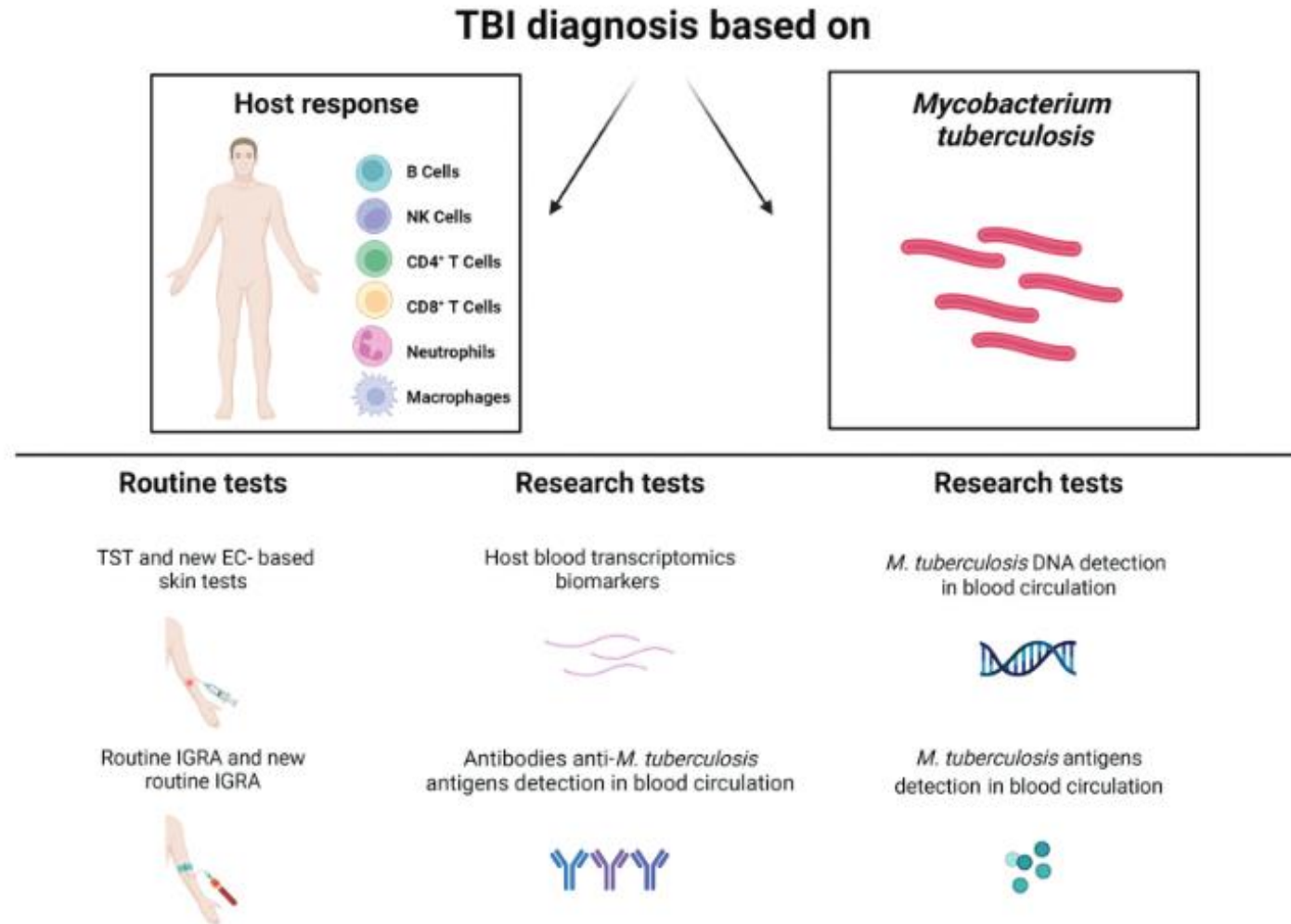
Avenir ?

Augmentation de la sensibilité et spécificité des techniques de PCR

Et le diagnostic immunologique ?



Tests de routine et de recherche pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse



CONCLUSION

- Le diagnostic biologique de la tuberculose est essentiel
- Il doit combiner PCR et Culture
- La PCR permet la décentralisation
 - Détection de *M. tuberculosis* (attention aux faux négatifs)
 - Détection de la résistance aux principaux antituberculeux
- Diagnostic au plus près du patient pour limiter aussi la contamination et les cas secondaires