

Tests de diagnostic rapide de la tuberculose

Point de vue du clinicien



Hélène Ferrand

Service de maladies infectieuses et tropicales

Hôpital Bichat-Claude Bernard

Tests de diagnostics rapides de la tuberculose pulmonaire

1) Trois cas cliniques

2) Performance des tests

3) Quelle place en routine ?

4) Perspectives



Tuberculose : oui ou non?

Cas clinique 1

Homme de 38 ans
Sénégalais, VIH négatif
Toux/Expecto/Sueurs...

3 BK crachats, 3 BK tubages,
aspi bronchique, LBA
et BK post-fibro:

Examen direct négatif...



Tuberculose: oui ou non ...

RECHERCHE DE MYCOBACTERIES

Nature du prélèvement: Tubage gastrique numéro 1

Examen direct

Fluorescence: Négative
Auramine (RAL)

Culture

IC- milieu liquide (MGIT): **POSITIVE**

Délai de positivité du MGIT: 35 jours

- milieu Lowenstein-Jensen:

1ère lecture **POSITIVE**

Délai diagnostique +++

Risques: Perdu de vue, contagiosité et retard au traitement

Intérêt des tests moléculaires de diagnostic rapide?

Tuberculose chez le patient VIH + ?

Cas clinique 2

Homme de 43 ans

VIH+ CD4=8

Fièvre, AEG

Toux

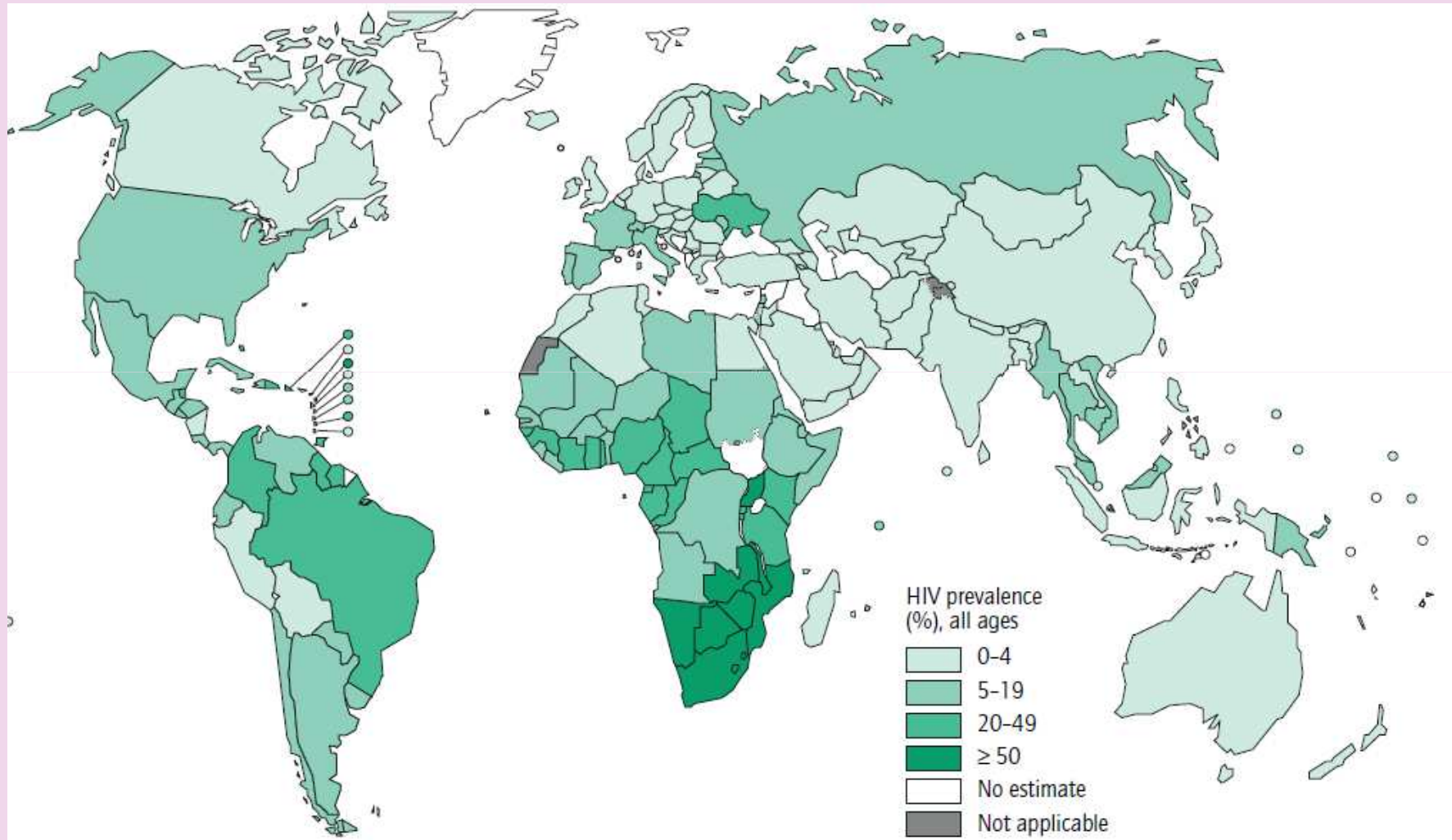
BK tubage : BAAR+

M. non tuberculosis ?



Test moléculaire de diagnostic rapide ?

Prévalence du VIH pour les nouveaux cas de TB dans le monde en 2011 (OMS)



Il faut développer un test diagnostic rapide et performant de la tuberculose

Suspicion de TB multi-résistante

Cas clinique 3

Homme de 19 ans

Tchéchène

ATCD TB traitée

VIH négatif

Toux/Expecto/Sueurs

3 BK crachats

Examen microscopique négatif



Test moléculaire de diagnostic et détection de résistance?

Emergence des TB multi-résistantes

- Prévalence mondiale : 630 000 cas en 2011
- Mortalité TB-MDR élevée: 150 000 décès en 2010
(surtout si co-infection VIH ou TB-XDR)
- **Raccourcir le délai diagnostique:**
 - Eviter un traitement inapproprié
 - Réduire la contagiosité
 - Améliorer la survie

Diagnostic bactériologique de la tuberculose

Stratégie classique

Microscopie négative

Microscopie positive

CULTURE

Milieu solide

⊕

3 à 6 semaines

Antibiogramme
(méthode des proportions)
4 à 8 semaines

Milieu liquide

⊕

5 jours à 4 semaines

Antibiogramme
7 à 12 jours

Résultats en 21 jours en moyenne

Limites des techniques classiques

Examen microscopique

Non spécifique

BAAR

Mycobactéries non tuberculeuses?

(Terrain immunodéprimé ou insuffisant respiratoire chronique)

Peu sensible

Crachats

- Sensibilité: 50-70%
- Sensibilité très diminuée chez VIH+: 20-50%



Robert Koch
1882

Getahun, Lancet 2007
Theron, AJRCCM 2011

Limites des techniques classiques

Culture et antibiogramme

- Laboratoire de niveau 3
- Techniciens qualifiés
- Lenteur des résultats
- Nombreux pays n'ont pas accès aux cultures



Nouveautés dans le diagnostic bactériologique de la tuberculose

- **Progrès technologiques ces dernières années:**
 - Identification plus rapide de *M. tuberculosis*
 - Détection rapide de la résistance aux antituberculeux
- **Tests moléculaires de diagnostic rapide**
Techniques d'amplification des acides nucléiques

Diagnostic bactériologique de la tuberculose

Nouveaux outils diagnostiques

Microscopie négative

Microscopie positive
Identification
Détection de résistance
2 heures

CULTURE

Milieu solide

⊕
3 à 6 semaines

Antibiogramme
(méthode des proportions)
4 à 8 semaines

Milieu liquide

⊕
5 jours à 4 semaines

Antibiogramme
7 à 12 jours

Antibiogramme
moléculaire

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 9, 2010

VOL. 363 NO. 11

Rapid Molecular Detection of Tuberculosis
and Rifampin Resistance

Catharina C. Boehme, M.D., Pamela Nabeta, M.D., Doris Hillemann, Ph.D., Mark P. Nicol, Ph.D.,
Shubhada Shenai, Ph.D., Fiorella Krapp, M.D., Jenny Allen, B.Tech., Rasim Tahirli, M.D., Robert Blakemore, B.S.,
Roxana Rustomjee, M.D., Ph.D., Ana Milovic, M.S., Martin Jones, Ph.D., Sean M. O'Brien, Ph.D.,
David H. Persing, M.D., Ph.D., Sabine Ruesch-Gerdes, M.D., Eduardo Gotuzzo, M.D., Camilla Rodrigues, M.D.,
David Alland, M.D., and Mark D. Perkins, M.D.

Xpert MTB/RIF

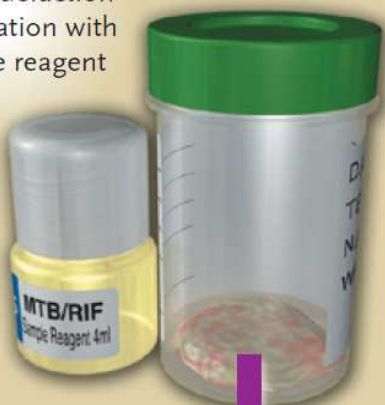
**Détection simultanée de *M. tuberculosis* et de la
résistance à la rifampicine**

> 96% souches résistantes à la rifampicine: mutation sur gène *rpoB*

Résistance à la rifampicine = marqueur de MDR++

Xpert MTB/RIF

1
Sputum liquefaction
and inactivation with
2:1 sample reagent



2
Transfer of
2 ml material
into test cartridge



3
Cartridge inserted into
MTB-RIF test platform
(end of hands-on work)

4
Sample
automatically
filtered and
washed

5
Ultrasonic lysis
of filter-captured
organisms to
release DNA

6
DNA molecules
mixed with dry
PCR reagents

7
Seminested
real-time
amplification
and detection
in integrated
reaction tube

8
Printable
test result

Test and Analyze Result: UNLAB, ERRORS, HISTORY, MESSAGES, Version 3.0A

Assay Name: MTB-RIF 03-control

Test Result: **MTB DETECTED LOW;**
RIF Resistance NOT DETECTED

Analyte Name	CT	Ev/PT	Analyte Result	Probe Check Result
Probe 0	24.9	272.0	POS	PASS
Probe 1	24.2	269.0	POS	PASS
Probe 2	23.7	142.0	POS	PASS
Probe 3	23.8	276.0	POS	PASS
SP1	21.0	271.0	POS	PASS

Assay Name: MTB-RIF

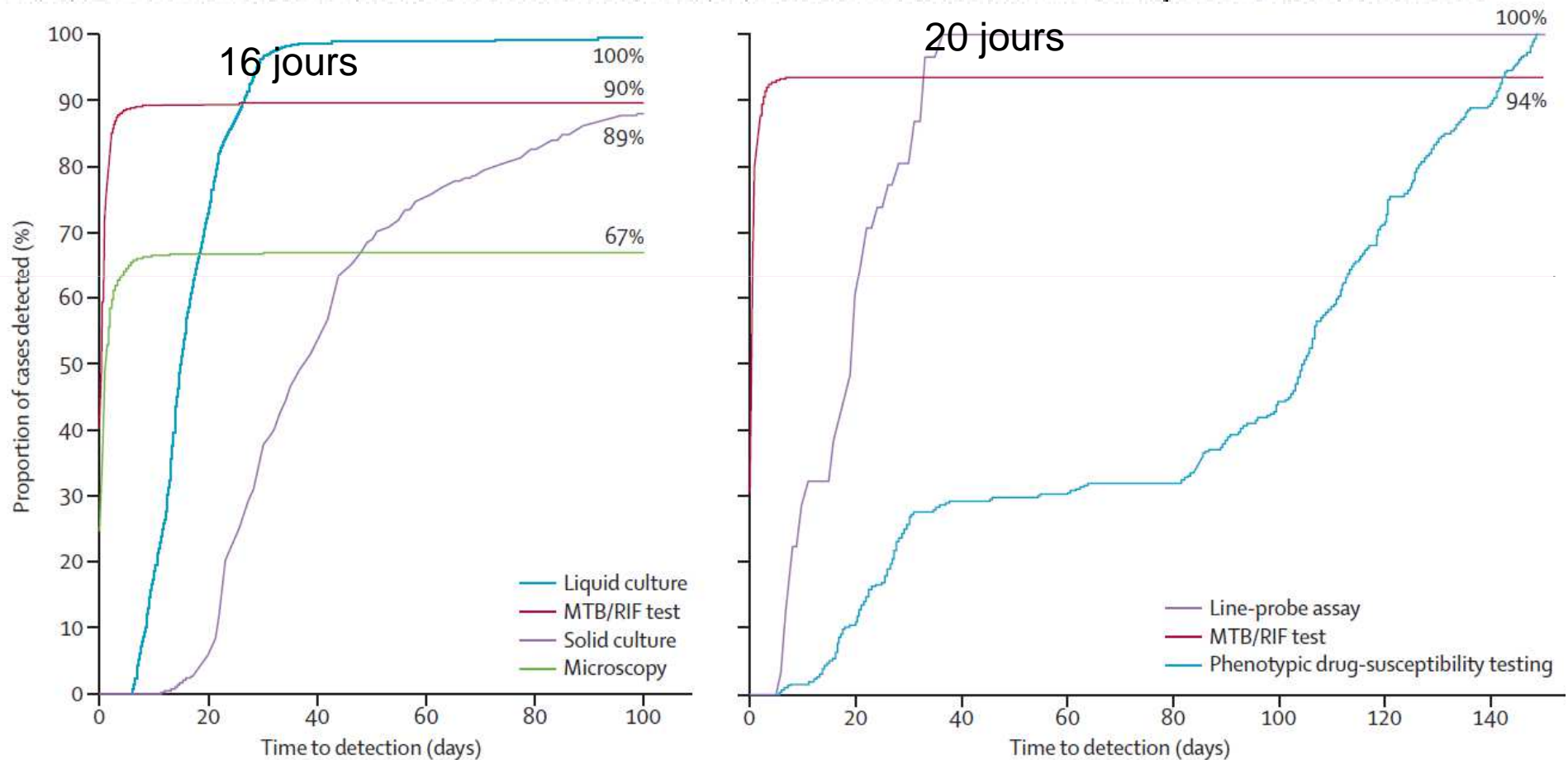
Test Result: **MTB DETECTED LOW;**
RIF Resistance NOT DETECTED

Boehme, NEJM 2010

Time to result, 1 hour 45 minutes

Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre

(A) Tuberculosis case detection. (B) Detection of rifampicin resistance.



Xpert MTB/RIF réduit le délai diagnostique

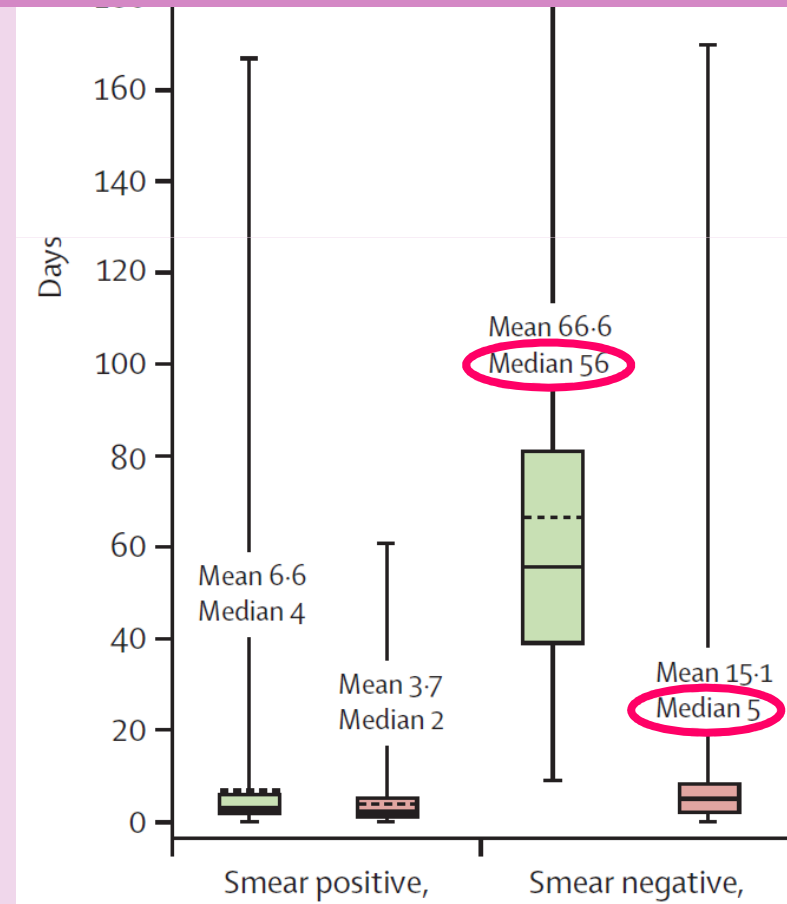
Boehme, Lancet 2011

Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre

Temps d'initiation du traitement anti-TB avant (en vert) et durant l'utilisation de Xpert MTB/RIF (en rouge)

Xpert MTB/RIF réduit le délai de mise en route des anti-TB pour les TB à microscopie négative

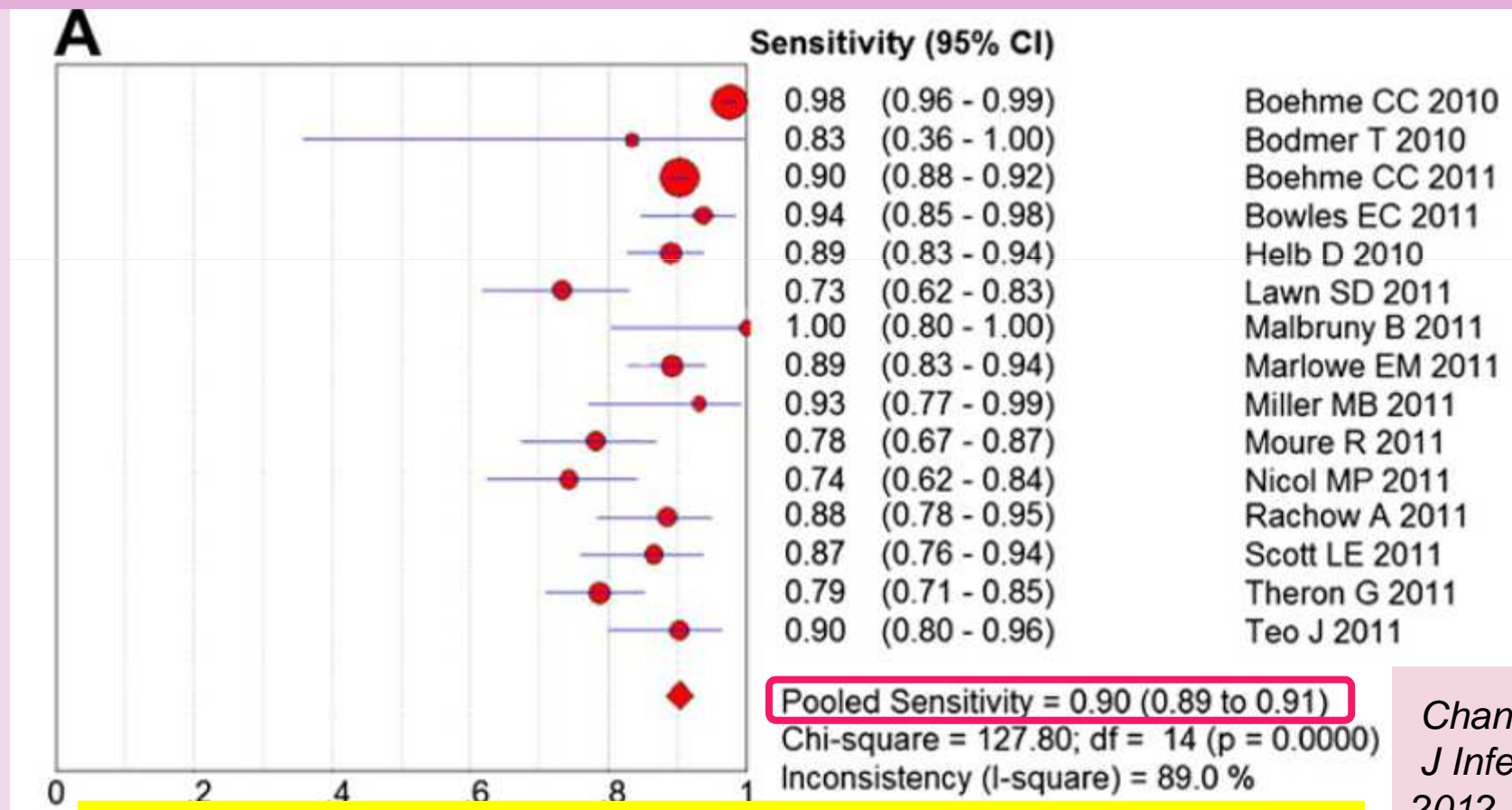
Boehme, Lancet 2011



Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: A meta-analysis

18 études et 10 224 prélèvements

Sensibilité de Xpert MTB/RIF dans le diagnostic de TB pulm

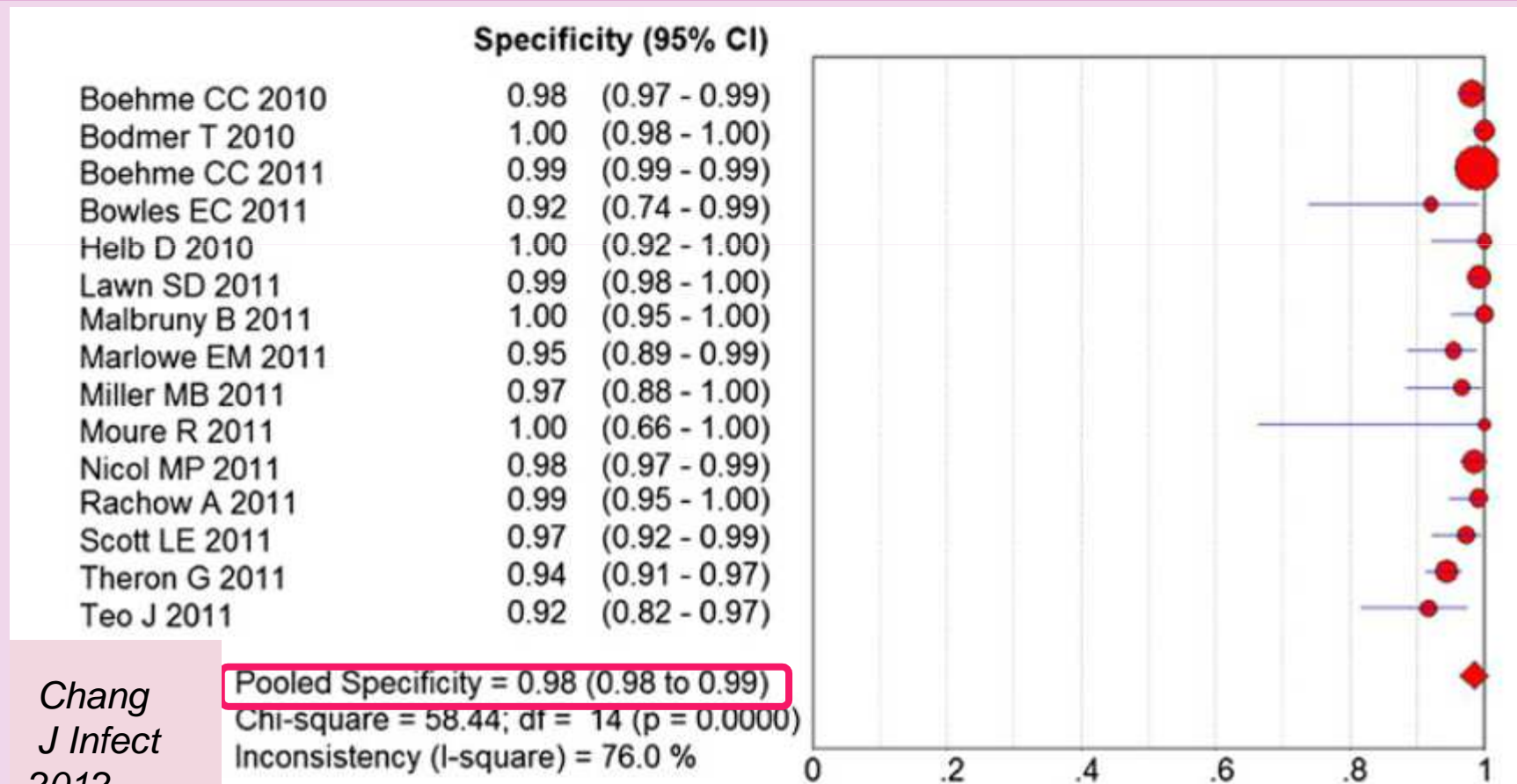


Chang
J Infect
2012

Sensibilité de 99% chez M+ et 75% chez M-

Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: A meta-analysis

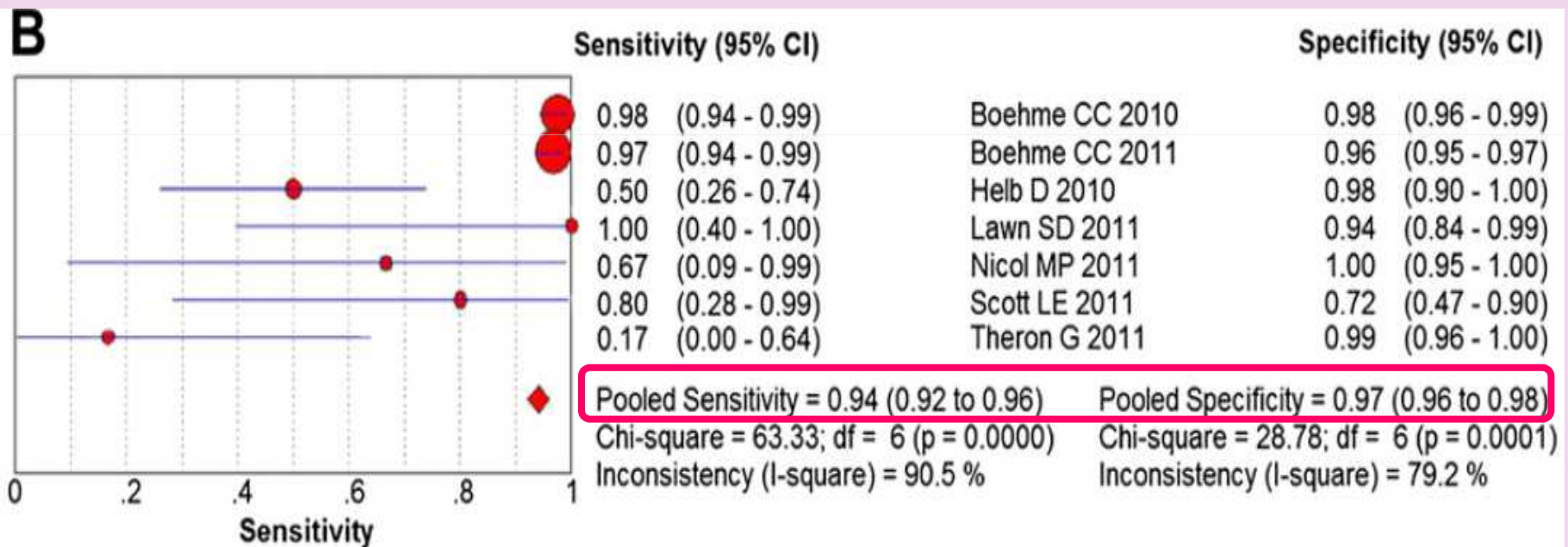
Spécificité de Xpert MTB/RIF dans le diagnostic de TB pulm



Chang
J Infect
2012

Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: A meta-analysis

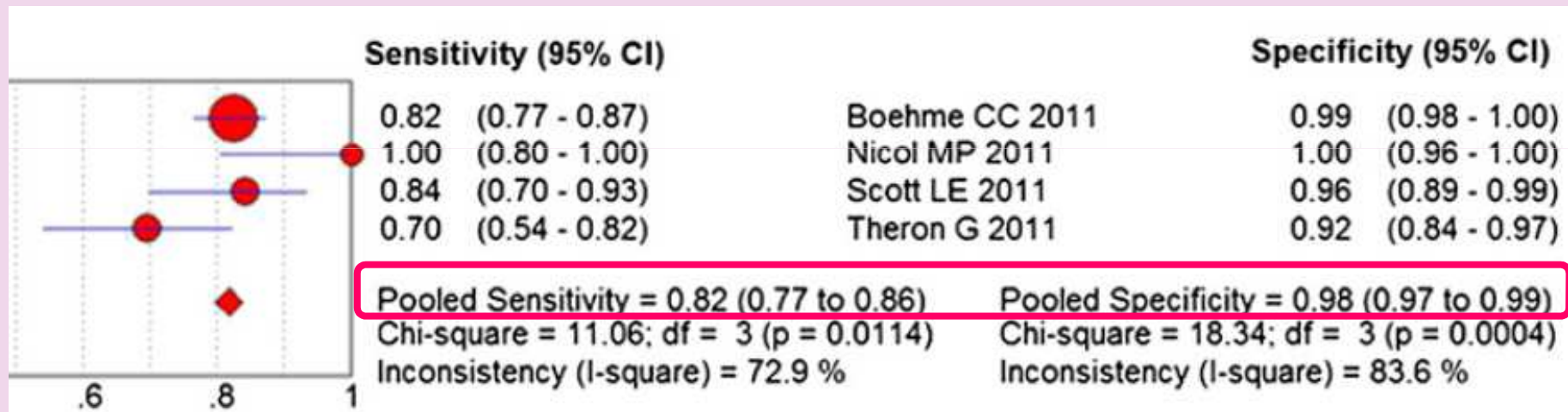
Performance de Xpert MTB/RIF dans la détection de la résistance à la rifampicine



Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: A meta-analysis

4 études et 5851 prélèvements

Performance de Xpert MTB/RIF chez les VIH+



Pour M+, même sensibilité du test que chez VIH-

Pour M-, réduction de sensibilité du test chez VIH+

Pas d'impact du taux de CD4

Chang, J Infect 2012

O'Grady, CID 2012

Carriquiry, PLoS One 2012

GenoType® MTBDR_{plus}

Identification de *M. tuberculosis* et résistance à la rifampicine **et l'isoniazide** (haut et bas niveau de résistance)

- Sur prélèvement respiratoire positif à l'examen direct ou après mise en culture
- Nécessite des techniciens formés aux manip de PCR
- Spécificité excellente et sensibilité:
 - 77% pour la résistance à l'isoniazide
Mutations de résistance non détectées sur katG
 - 97% pour la rifampicine
 - **92% pour la détection de MDR**

Comparaison entre Xpert MTB/RIF et les autres tests moléculaires

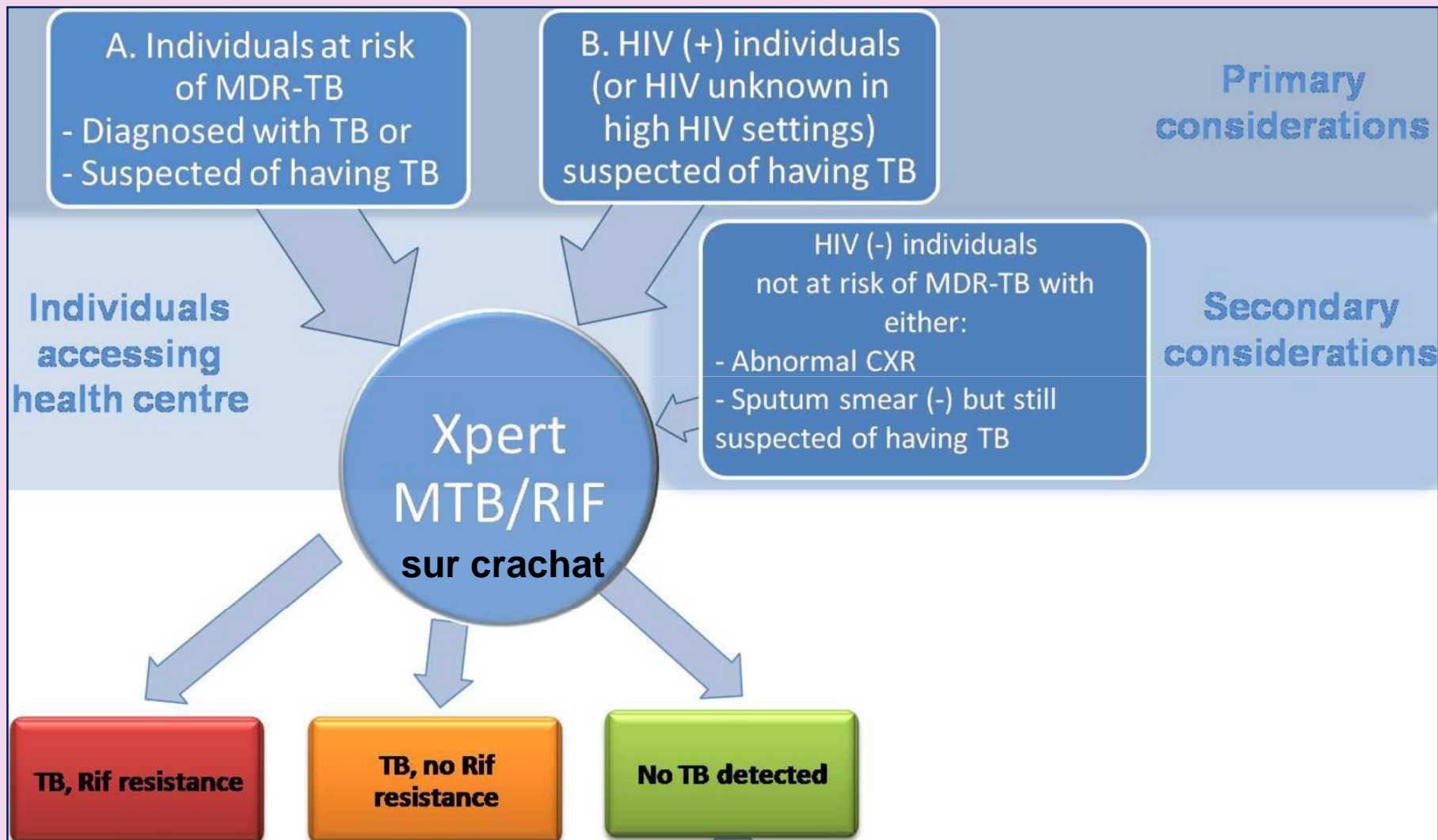
- Sensibilité diagnostique de Xpert MTB/RIF par rapport aux autres test moléculaires:

	Sens globale	Sens VIH+	Sens M- C+
Xpert MTB/RIF	86%	84%	61%
MTBDR<i>plus</i>	76%	70%	28%
LCTB	76%	70%	22%

Test Xpert MTB/RIF est plus performant et plus simple à utiliser

Scott, PLoS Med 2011

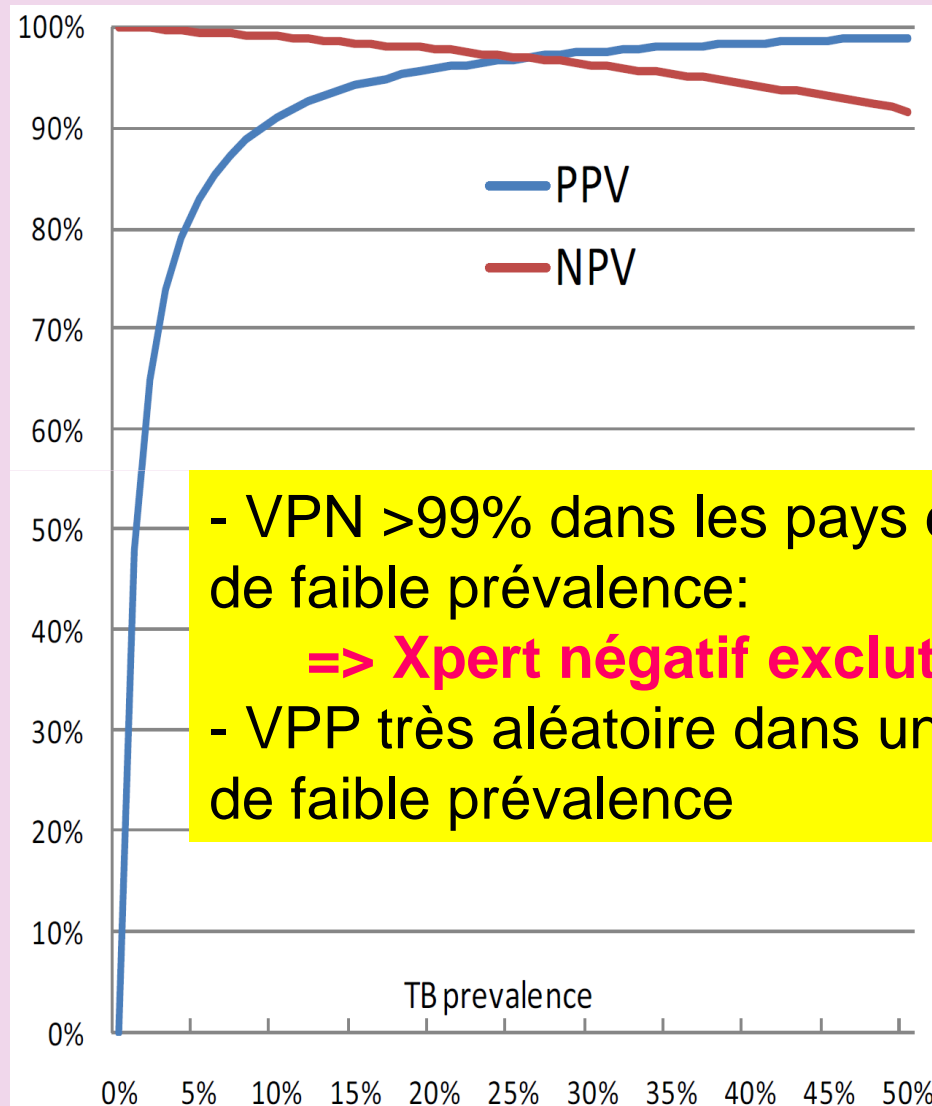
Sélectionner les indications de Xpert MTB/RIF dans la TB pulm



Recommandations OMS 2011

Valeurs prédictives de TB avec XpertMTB/RIF

TB prevalence	PPV	NPV
1%	48%	100%
2%	65%	100%
3%	74%	100%
4%	79%	100%
5%	83%	100%
6%	85%	99%
7%	87%	99%
8%	89%	99%
9%	90%	99%
10%	91%	99%
11%	92%	99%
12%	93%	99%
13%	93%	99%
14%	94%	99%
15%	94%	98%
20%	96%	98%
25%	97%	97%



Place de ces tests en routine pour le diagnostic de TB pulmonaire en France

- ✓ Réserver ces tests aux patients ayant **une probabilité prétest élevée** de tuberculose.
- ✓ Etablir un **score composite** fondé sur des caractéristiques socio-démographiques et la présentation clinico-radiologique.

*Jarlier, Rev Mal respir 2004
Yazdanpanah, Lettre Infectiol 2012*

Place de ces tests en routine pour dépistage de la résistance aux antituberculeux en France

- France, pays à faible prévalence de résistance :
Environ 50 cas de TB-MDR/an (1% des cas de TB)
- En France en 2009, chez les **cas déjà traités** :
 - 17% résistance à l'isoniazide
 - 14% résistance à la rifampicine

=> Intéressant dans cette population ++

Conclusion sur les tests de diagnostic rapide de la TB pulmonaire

- Plus performants que l'examen microscopique
- Simples à utiliser (pas besoin de L3)
- Délai diagnostique de TB et de MDR raccourci
- Xpert MTB/RIF recommandé par l'OMS en première intention si suspicion de TB chez VIH+ ou de TB-MDR
- Coût Xpert MTB/RIF en France : 40€ le test
- **Aujourd'hui, la culture reste la méthode de référence**
- Evaluer l'utilisation des tests moléculaires en pratique courante en France

Perspectives

Validation de Xpert MTB/RIF pour le diagnostic de TB extrapulmonaires:

Premiers résultats encourageants selon les localisations...

Coût-efficacité de Xpert MTB/RIF pour le diagnostic de TB avant l'initiation des antirétroviraux:

Stratégie coût-efficace

Tortoli, ERJ 2012

Andrews, AIDS 2012