



## Dépistage rapide de la sensibilité aux médicaments antituberculeux

**Source :** Xie YL, Chakravorty S, Armstrong DT, Hall SL, Via LE1, Song T, Yuan X, Mo X, Zhu H, Xu P, Gao Q, Lee M, Lee J, Smith LE, Chen RY, Joh JS, Cho Y, Liu X, Ruan X, Liang L, Dharan N, Cho SN, Barry CE 3rd, Ellner JJ, Dorman SE, Alland D. **Evaluation of a Rapid Molecular Drug-Susceptibility Test for Tuberculosis.** *N Engl J Med.* 2017 Sep 14;377(11):1043-1054. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1614915>.

**Contexte :** Les fluoroquinolones et les médicaments antituberculeux injectables de deuxième ligne constituent la base des schémas thérapeutiques pour la tuberculose multirésistante et la résistance à ces médicaments est typique de la tuberculose ultra-résistante. Nous avons évalué la précision d'un essai moléculaire automatisé pour la détection, directement à partir de prélèvements d'expectoration, de *Mycobacterium tuberculosis* présentant une résistance aux fluoroquinolones, à l'aminoglycoside et à l'isoniazide.

**Méthodes :** Nous avons mené une étude prospective sur la précision diagnostique afin de comparer le bio-essai expérimental à la sensibilité aux médicaments en fonction du phénotype et au séquençage d'ADN chez les adultes en Chine et en Corée du Sud qui présentaient des symptômes de la tuberculose. Le bio-essai Xpert MTB/RIF et la culture d'expectorations ont été réalisés. Les isolats de *M. tuberculosis* ont fait l'objet de tests expérimentaux à la sensibilité aux médicaments en fonction du phénotype et du séquençage d'ADN des gènes *katG*, *gyrA*, *gyrB* et *rrs* et des régions promotrices *eis* et *inhA*.

**Résultats :** Parmi les 308 participants qui ont présenté une réaction positive aux tests de dépistage de *M. tuberculosis*, le test expérimental à la sensibilité aux médicaments en fonction du phénotype étant utilisé comme norme de référence, les sensibilités obtenues à la suite du bio-essai expérimental pour la détection de la résistance étaient de 83,3 % pour l'isoniazide (intervalle de confiance de 95 % [IC], de 77,1 à 88,5), de 88,4 % pour l'ofloxacine (IC de 95 %, de 80,2 à 94,1), de 87,6 % pour la moxifloxacine à la concentration critique de 0,5 µg par millilitre (IC de 95 %, de 79,0 à 93,7), de 96,2 % pour la moxifloxacine à la concentration critique de 2,0 µg par millilitre (IC de 95 %, de 87,0 à 99,5), 71,4 % pour la kanamycine (IC de 95 %, de 56,7 à 83,4), et de 70,7 % pour l'amikacine (IC de 95 %, de 54,5 à 83,9). La spécificité du dosage pour la détection de résistance phénotypique était de 94,3 % ou plus pour tous les médicaments sauf la moxifloxacine à la concentration critique de 2,0 µg par millilitre (spécificité, 84,0 % [IC de 95 %, de 78,9 à 88,3]). Lorsque le séquençage d'ADN a été utilisé comme norme de référence, les sensibilités obtenues à la suite du test expérimental pour la détection des mutations associées à la résistance étaient de 98,1 % pour l'isoniazide (IC de 95 %, de 94,4 à 99,6), de 95,8 % pour les fluoroquinolones (IC de 95 %, de 89,6 à 98,8), de 92,7% pour la kanamycine (IC de 95 %, de 80,1 à 98,5) et de 96,8 % pour l'amikacine (IC de 95 %, de 83,3 à 99,9) et la spécificité pour tous les médicaments était de 99,6 % (IC de 95 %, de 97,9 à 100) ou supérieure.

**Conclusions :** Ce test expérimental a permis de dépister précisément les mutations de *M. tuberculosis* associées à la résistance à l'isoniazide, aux fluoroquinolones et aux aminoglycosides, et il peut être mis à profit de manière avantageuse pour les tests rapides sur le lieu d'intervention afin d'orienter les décisions thérapeutiques pour les patients souffrant de tuberculose. (Étude financée par le National Institute of Allergy and Infectious Diseases, les National Institutes of Health et le ministère des Sciences et Technologies de la Chine; numéro de ClinicalTrials.gov, NCT02251327).

## Test diagnostique rapide pour la méningite tuberculeuse

**Source :** Bahr NC, Nuwagira E, Evans EE, Cresswell FV, Bystrom PV, Byamukama A, Bridge SC, Bangdiwala AS, Meya DB, Denkinger CM, Muzoora C, Boulware DR; ASTRO-CM Trial Team. **Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study.** *Lancet Infect Dis.* 2018 Jan;18(1):68-75. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30474-7](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30474-7). Epub 2017 Sep 14.

**Contexte :** L'OMS recommande Xpert MTB/RIF comme test diagnostique rapide initial pour la méningite tuberculeuse. Cependant, le diagnostic reste difficile à établir, la sensibilité à Xpert se situant à environ 50 à 70 % et la sensibilité de la culture, à environ 60 %. Nous avons évalué la performance du nouveau Xpert MTB/RIF Ultra (Xpert Ultra) sur le plan du diagnostic pour la méningite tuberculeuse.

**Méthodes :** Nous avons obtenu de manière prospective des échantillons de diagnostic du liquide céphalorachidien dans le cadre du dépistage lors d'un essai pour le traitement de la méningite cryptococcique liée au VIH effectué à Mbarara, en Ouganda. Les cas suspects de méningite chez les adultes infectés par le VIH (qui présentaient par exemple, des maux de tête, une raideur de la nuque, une altération de l'état mental) ont fait l'objet d'un dépistage par la suite à l'hôpital d'aiguillage pour la région de Mbarara. Nous avons soumis le liquide céphalorachidien (LCR) à un traitement centrifuge, remis en suspension les granules obtenus dans 2 ml du liquide céphalorachidien et procédé à un essai en combinant respectivement 0,5 ml, 1 ml et 0,5 mL du liquide à une culture en tube indicateur de croissance des mycobactéries, à Xpert et, sous forme cryopréservée, à Xpert Ultra. Nous avons évalué la performance sur le plan du diagnostic en la comparant à la définition uniforme des cas cliniques ou une norme de référence composite pour tout test de liquide céphalorachidien (LCR) positif.

**Résultats :** Du 27 février 2015 au 7 novembre 2016, nous avons évalué de manière prospective 129 cas suspects de méningite chez les adultes infectés par le VIH pour la tuberculose. Vingt-trois participants ont été classés comme des cas probables ou définitifs de méningite tuberculeuse selon la définition uniforme des cas, à l'exclusion des résultats à Xpert Ultra. La sensibilité à Xpert Ultra était de 70 % (IC de 95 %, de 47 à 87; dans 16 cas sur un total de 23) pour les cas probables ou définitifs de méningite tuberculeuse en comparaison de 43 % (de 23 à 66; dans 10 cas sur un total de 23) pour Xpert et de 43 % (de 23 à 66; dans 10 cas sur un total de 23) pour la culture. Selon la norme composite, nous avons observé la méningite tuberculeuse chez 22 (17 %) des 129 participants. Xpert Ultra a présenté une sensibilité de 95 % (IC de 95 %, de 77 à 99; dans 21 cas sur un total de 22) pour la méningite tuberculeuse, supérieure à celle présentée par Xpert, soit de 45 % (de 24 à 68; dans 10 cas sur un total de 22;  $p=0,0010$ ) ou par la culture, soit de 45 % [de 24 à 68; dans 10 cas sur un total de 22;  $p=0,0034$ ]. Des 21 participants dont le résultat avec Xpert Ultra était positif, 13 ont eu des résultats positifs avec la culture, avec Xpert ou les deux, et 8 ont eu des résultats positifs uniquement avec Xpert Ultra. De ces huit participants, trois ont été classés comme des cas possibles de méningite tuberculeuse et deux comme des cas exempts de méningite tuberculeuse. Les tests avec 6 ml ou plus de liquide céphalorachidien (LCR) ont été associés à la détection plus fréquente de tuberculose qu'avec moins de 6 ml (26 % comparé à 7 %;  $p=0,014$ ).

**Interprétation :** Xpert Ultra a permis de détecter de manière significative plus de cas de méningite tuberculeuse que Xpert ou la culture. L'OMS recommande à l'heure actuelle l'utilisation de Xpert Ultra comme test de diagnostic initial pour les cas suspects de méningite tuberculeuse. (Financement : National Institute of Neurologic Diseases and Stroke, Fogarty International Center, National Institute of Allergy and Infectious Disease, UK Medical Research Council/DfID/ Wellcome Trust Global Health Trials, Doris Duke Charitable Foundation.)