

Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse

7^{ième} édition

Chapitre 3 : Le diagnostic de la tuberculose active et de la pharmacorésistance



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

THE  LUNG ASSOCIATION™
L'ASSOCIATION PULMONAIRE

CANADIAN  THORACIC SOCIETY
SOCIÉTÉ  CANADIENNE DE THORACOLOGIE

Promouvoir et protéger la santé des Canadiens grâce au leadership, aux partenariats, à l'innovation et aux interventions en matière de santé publique.

— Agence de la santé publique du Canada

Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7^{ième} édition

Également disponible en anglais sous le titre :
Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition

Pour obtenir une copie de ce rapport, veuillez envoyer votre demande à :
Centre de lutte contre les maladies transmissibles et les infections
Agence de la santé publique du Canada
Courriel : ccdic-clmti@phac-aspc.gc.ca

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca.

PDF Cat.: HP40-18/2014F-PDF
 ISBN: 978-0-660-21721-5
 Pub. : 140221

TABLE DES MATIÈRES _Toc409679447

Le diagnostic de la Tuberculose active et de la pharmacorésistance.....	2
Messages et points clés.....	2
Diagnostic de la TB respiratoire active	3
Tableau clinique de la TB pulmonaire.....	4
Groupes à risque épidémiologique.....	4
Symptômes.....	4
Signes	4
Algorithme de détection de la TB active chez les cas suspects de TB	5
Radiographie pulmonaire	5
Limites de la radiographie pulmonaire	6
Microbiologie.....	7
Prélèvement d'échantillons respiratoires pour les tests microbiologiques.....	7
Diagnostic de la pharmacorésistance	16
Références	18

CHAPITRE 3

LE DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE ACTIVE ET DE LA PHARMACORÉSISTANCE

Madhukar Pai, MD, PhD
Jessica Minion, MD, MSc, FRCPC
Frances Jamieson, MD, FRCPC
Joyce Wolfe, ART
Marcel Behr, MD, MSc, FRCPC

MESSAGES ET POINTS CLÉS

- Les tests de détection de la TB active sont indiqués chez toute personne qui présente des signes et des symptômes de TB ou qui est considérée comme à risque élevé de TB active.
- Toutes les mesures possibles devraient être prises pour obtenir un diagnostic microbiologique, qui repose sur l'observation de bacilles acido-alcool-résistants à l'examen microscopique de frottis et/ou l'isolement de *Mycobacterium tuberculosis* en culture, ou sur l'amplification et la détection d'acides nucléiques du complexe *M. tuberculosis* au moyen de tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN).
- La radiographie pulmonaire fait partie intégrante de l'algorithme de diagnostic de la TB, mais n'est pas spécifique du diagnostic de TB pulmonaire. La radiographie pulmonaire ne permet pas à elle seule d'affirmer le diagnostic et devrait être suivie de tests microbiologiques de détection de la TB active.
- Au moins trois échantillons d'expectorations devraient être prélevés en vue d'un examen microscopique et d'une culture.
- Lorsque c'est possible, trois échantillons d'expectorations (spontanées ou provoquées) peuvent être prélevés le même jour, à au moins 1 heure d'intervalle.
- Pour toute personne chez qui l'on soupçonne la présence d'une TB, on devrait examiner au microscope à fluorescence au moins trois frottis d'expectorations concentrées.
- Tout échantillon pour lequel on demande un examen microscopique de frottis devrait être mis en culture sur un milieu solide et dans un milieu liquide.
- Chez tout nouveau cas à frottis positif, au moins un échantillon respiratoire devrait être analysé au moyen d'un TAAN approuvé par Santé Canada ou d'un TAAN maison validé. De plus, un TAAN peut être effectué chez des patients à frottis négatif sur demande du médecin ou du programme de lutte antituberculeuse. Il n'est pas recommandé d'utiliser les résultats du TAAN pour surveiller la réponse au traitement antituberculeux.
- Dans les milieux qui n'offrent pas sur place de services réguliers d'examen de frottis au microscope ni de culture, un TAAN automatisé dans une cartouche peut être employé pour

prendre une décision rapide au sujet du traitement de la TB et de l'isolement en attendant les résultats du frottis et de la culture. Tous les résultats du TAAN devraient être confirmés par frottis et culture. En particulier, tous les résultats indiquant une résistance à la rifampicine (RMP) devraient être interprétés avec prudence vu la très faible prévalence de la TB multirésistante (TB-MR) au Canada et la valeur prédictive positive probablement faible des résultats positifs obtenus avec un TAAN automatisé dans une cartouche.

- L'usage de tests sérologiques de détection des anticorps dirigés contre les bacilles tuberculeux n'est pas recommandé pour le diagnostic de la TB.
- L'usage du test cutané à la tuberculine (TCT) ou d'un test de libération d'interféron gamma (TLIG) pour le diagnostic de la TB active chez les adultes n'est pas recommandé.
- Un antibiogramme (épreuve de sensibilité aux antituberculeux) phénotypique devrait être effectué systématiquement sur tous les isolats d'une première culture positive chez chaque nouveau cas de TB. Bien que la méthode des proportions sur milieu gélosé soit considérée comme la méthode de référence, une méthode en milieu liquide est la méthode de référence recommandée en Amérique du Nord.
- Les épreuves moléculaires rapides pour l'antibiogramme devraient être réservées aux patients chez lesquels la probabilité d'une TB-MR est élevée avant que l'antibiogramme soit réalisé. **L'utilisation de ces épreuves n'élimine pas la nécessité de procéder à une culture et à un antibiogramme classiques**, qui sont recommandés pour confirmer les premiers résultats et aussi pour déceler une résistance à des antituberculeux autres que la RMP et l'isoniazide (INH).

DIAGNOSTIC DE LA TB RESPIRATOIRE ACTIVE

Au Canada, la TB respiratoire comprend la tuberculose primaire progressive, la TB pulmonaire de réactivation, la pleurésie tuberculeuse (non primaire) et la TB des ganglions endo-thoraciques, du médiastin, du rhinopharynx, du nez (cloison) et des sinus de la face. La TB pulmonaire englobe la TB des poumons et des voies aériennes de conduction (qui comprend la fibrose tuberculeuse du poumon, la bronchiectasie tuberculeuse, la pneumonie tuberculeuse, le pneumothorax tuberculeux, la TB isolée de la trachée ou des bronches et la laryngite tuberculeuse). Le diagnostic de la TB non respiratoire est décrit au chapitre 7, La tuberculose non respiratoire et le diagnostic des infections par des mycobactéries non tuberculeuses est décrit au chapitre 11, Les mycobactéries non tuberculeuses.

TABLEAU CLINIQUE DE LA TB PULMONAIRE

GROUPES À RISQUE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Comme nous l'avons indiqué au chapitre 1, L'épidémiologie de la tuberculose au Canada, les personnes nées à l'étranger (en particulier dans un pays où l'incidence de la TB est élevée), les Autochtones canadiens, les personnes âgées (en particulier les hommes) et les contacts étroits des cas de TB contagieuse courent un risque accru de TB active¹.

SYMPTÔMES

Le symptôme classique de la TB pulmonaire active est une toux chronique qui perdure pendant au moins 2 ou 3 semaines. Cette toux est d'abord sèche, mais devient productive après quelques semaines ou quelques mois. Une toux d'une durée de 2 semaines est un critère plus sensible, mais une toux qui perdure pendant 3 semaines sera plus spécifique. Le choix d'une durée de 2 ou 3 semaines comme critère dépendra de l'expérience locale et de l'épidémiologie de la TB. La fièvre et les sueurs nocturnes sont courantes, mais peuvent être absentes chez les très jeunes enfants et les personnes âgées. L'hémoptysie, l'anorexie, la perte de poids, les douleurs thoraciques et les autres symptômes se manifestent généralement lorsque la maladie est plus avancée^{1,2}.

SIGNES

Chez la personne atteinte de TB pulmonaire, l'examen physique est le plus souvent tout à fait normal, même lorsque la maladie est relativement avancée. Le souffle tubaire, les râles bronchiques ou crépitants ne seront perceptibles que dans les cas plus avancés. Il importe de rechercher les signes de maladie extrapulmonaire, comme une adénopathie, un épanchement pleural et une atteinte abdominale ou ostéo-articulaire, car ces manifestations sont habituellement présentes de façon concomitante, en particulier chez les personnes infectées par le VIH^{1,2}.

Recommandations

- **Les tests de détection de la TB active sont indiqués chez toute personne qui présente des signes et des symptômes de TB ou qui est considérée comme à risque élevé de TB active.**

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)

- **Toutes les mesures possibles devraient être prises pour obtenir un diagnostic microbiologique, qui repose sur l'observation de bacilles acido-alcoolo-résistants à l'examen microscopique de frottis et/ou l'isolement de *Mycobacterium tuberculosis* en culture, ou sur l'amplification et la détection d'acides nucléiques du complexe *M. tuberculosis* au moyen de TAAN. Il importe de souligner que les résultats des TAAN ne confirment pas la TB active; il s'agit de résultats présomptifs qui devraient être confirmés par culture.**

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)

ALGORITHME DE DÉTECTION DE LA TB ACTIVE CHEZ LES CAS SUSPECTS DE TB

Au Canada, l'algorithme standard de détection de la TB active comporte les examens et tests suivants¹ :

- radiographie pulmonaire;
- examen microscopique de frottis d'expectorations;
- culture de mycobactéries et antibiogramme phénotypique;
- TAAN.

RADIOGRAPHIE PULMONAIRE

La radiographie pulmonaire (incidences postéro-antérieure et de profil) est la première étape habituelle pour évaluer une personne présentant des symptômes pulmonaires¹. Il importe toutefois de savoir que la radiographie pulmonaire a une utilité limitée en ce qui concerne le diagnostic de la TB pulmonaire active¹.

1. Aspects radiologiques typiques : il existe une triade d'anomalies radiologiques classiques qui seront observées chez les adultes immunocompétents³.

- Position : infiltrats dans les segments apicaux postérieurs des lobes supérieurs ou le segment supérieur des lobes inférieurs dans 90 % des cas.
- Perte de volume : cette anomalie est caractéristique de la TB en raison de sa nature fibreuse et destructrice.
- Cavités pulmonaires : cette anomalie s'observe à un stade plus avancé et nécessite une réponse immunitaire vigoureuse. Elle ne sera donc pas souvent observée chez les personnes immunodéprimées.

2. Caractéristiques atypiques :

Elles seront présentes chez les patients souffrant de déficits immunitaires, notamment à cause d'une infection à VIH, du diabète, d'une insuffisance rénale ou de la prise prolongée de corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs³.

- Adénopathie hilare et médiastinale, en particulier chez les personnes infectées par le VIH.
- Infiltrats non cavitaires et atteinte du lobe inférieur.

3. Signes radiologiques de complications³.

- Dissémination endobronchique. La TB peut se propager par les voies aériennes aux lobes inférieurs homolatéral et controlatéral. Cela se traduit par des ombres nodulaires de petite taille, mal définies et irrégulières (ombres acineuses). Elles grossiront lentement par coalescence pour produire une pneumonie tuberculeuse, autrefois appelée « phtisie galopante ».

- Un épanchement pleural peut être présent en même temps que la maladie pulmonaire et peut représenter un empyème tuberculeux.
- Un pneumothorax peut survenir dans de rares cas en raison de l'érosion d'un foyer caséeux dans une bronche et simultanément dans l'espace pleural, causant une fistule bronchopleurale.

LIMITES DE LA RADIOGRAPHIE PULMONAIRE

1. Sensibilité :

La radiographie pulmonaire n'a une sensibilité que de 70 % à 80 % pour le diagnostic de la TB active basé sur les anomalies énumérées ci-dessus. Si *toute* anomalie est prise en considération, la sensibilité sera alors supérieure à 95 %⁴. Environ 10 % des sujets séropositifs pour le VIH ou des contacts étroits qui souffrent de TB pulmonaire active confirmée en culture auront une radiographie normale⁴.

2. Spécificité :

La spécificité est relativement faible, variant de 60 % à 70 %. Si la sensibilité était améliorée (toute anomalie étant considérée comme une TB possible), alors la spécificité serait considérablement réduite⁴.

3. Variabilité entre les personnes qui interprètent les radiographies :

L'un des principaux problèmes en ce qui concerne la lecture des radiographies pulmonaires est que l'interprétation est très variable⁴. Il y a très peu de concordance entre les lecteurs pour ce qui est de la présence de cavités, d'une adénopathie hilare et de la probabilité d'une TB active⁴.

RECOMMANDATIONS

La radiographie pulmonaire fait partie intégrante de l'algorithme de diagnostic de la TB, mais n'est pas spécifique du diagnostic de TB pulmonaire. La radiographie pulmonaire ne permet pas à elle seule de confirmer le diagnostic et devrait être suivie de tests microbiologiques de détection de la TB active (décrits ci-après).

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)

MICROBIOLOGIE

Le rôle du laboratoire de mycobactériologie consiste à isoler et à identifier les mycobactéries qui ont une importance clinique et à effectuer des épreuves de sensibilité (antibiogrammes) sur ces bactéries. La culture de mycobactéries, sur milieux solide et liquide, est considérée comme la méthode de référence pour le diagnostic, et la culture en milieu liquide pour l'antibiogramme constitue la méthode de référence en Amérique du Nord^{2,5,6}. Le test rapide le plus fréquemment utilisé est l'examen des frottis d'expectorations ou d'autres échantillons respiratoires après une coloration permettant de déceler les bacilles acido-alcool-résistants (frottis pour la recherche de BAAR). Cependant, les techniques moléculaires (TAAN) de détection et d'identification des espèces de mycobactéries sont maintenant beaucoup utilisées et permettent d'identifier rapidement les personnes atteintes d'une maladie causée par *M. tuberculosis*. L'annexe D offre davantage d'information sur les normes pour les laboratoires de mycobactériologie.

PRÉLÈVEMENT D'ÉCHANTILLONS RESPIRATOIRES POUR LES TESTS MICROBIOLOGIQUES

Vu l'importance incontestable des tests microbiologiques pour le diagnostic de la TB, il est important de s'assurer que les échantillons respiratoires sont prélevés et traités correctement pour que les résultats obtenus soient valables. Tous les échantillons devraient être prélevés dans des contenants stériles étanches qui sont approuvés par le laboratoire et accompagnés d'un formulaire de demande d'analyse bien rempli indiquant les données démographiques du patient, le nom du médecin, la date et l'heure du prélèvement de même que le type d'échantillon et le site de prélèvement. Dans la mesure du possible, les échantillons prélevés pour le diagnostic initial devraient être obtenus avant le début du traitement antituberculeux^{1,2}.

Une fois recueillis, les échantillons devraient être transportés rapidement au laboratoire. S'ils ne peuvent pas être traités dans l'heure qui suit, ils devraient être réfrigérés à 4 °C (non congelés) et gardés à l'abri de la lumière. Les échantillons cliniques devraient être manipulés, traités et transportés dans un environnement où des mesures de biosécurité sont en place. L'annexe D, qui traite des normes pour les laboratoires de mycobactériologie, donne plus de détails sur la biosécurité et sur le transport des échantillons.

Expectorations

Au moins trois échantillons d'expectorations d'un volume de 5 à 10 mL chacun devraient être prélevés en vue d'un examen microscopique et d'une culture. Même si, selon les preuves existantes, le rendement obtenu avec le troisième frottis d'expectorations n'est que de 2 % à 5 %⁷, celui obtenu avec la troisième culture peut atteindre 5 % à 10 %, en particulier chez les personnes infectées par le VIH^{8,9}. Il est donc important de prélever au moins trois échantillons pour des frottis et des cultures, en particulier dans les régions de faible incidence telles que le Canada, où les cas de TB avec frottis négatif pour la TB sont les cas les plus fréquents¹.

Bien que le schéma classique de prélèvement des échantillons d'expectorations consiste à prélever un échantillon sur place, un le lendemain matin, puis un autre sur place (sur place-matin-sur place [SMS]), il est bien connu que ce schéma n'est pas pratique pour les patients, et les abandons en cours de diagnostic sont fréquents.

Des travaux de recherche récemment publiés ont mis l'accent sur le diagnostic de la TB le « même jour » à l'aide d'échantillons prélevés le même jour afin de réduire l'abandon, qui est probable si on demande aux patients de revenir chaque jour pour le prélèvement d'échantillons¹⁰.

Un essai clinique multicentrique mené auprès de 6 627 adultes présentant une toux depuis au moins 2 semaines a comparé la sensibilité et la spécificité du schéma SMS standard à celles d'un schéma dans lequel deux échantillons d'expectorations étaient prélevés « sur place » (à 1 heure d'intervalle) au cours du premier rendez-vous, puis un autre échantillon était prélevé le lendemain matin (sur place-sur place-matin [SSM])¹¹. Les centres qui participaient à l'étude ont été répartis au hasard chaque semaine pendant 1 an de façon à prélever les échantillons conformément au schéma SMS ou au schéma SSM. En ce qui concerne la culture de mycobactéries, la sensibilité des schémas SSM et SMS était de 70,2 % et de 65,9 %, respectivement. De même, la spécificité du schéma SSM (96,9 %) n'était pas inférieure à celle du schéma SMS (97,6 %). Fait important, la sensibilité du diagnostic posé uniquement au moyen des deux premiers échantillons prélevés selon le schéma SSM était elle aussi non inférieure à celle du diagnostic posé à l'aide des deux premiers échantillons prélevés selon le schéma SMS (63,6 % vs 64,8 %). Enfin, les patients pour lesquels on avait utilisé le schéma SSM étaient plus nombreux à fournir les deux premiers échantillons que les patients pour lesquels on avait utilisé le schéma SMS (98,0 % vs 94,2 %)¹¹. Ce vaste essai a servi de fondement à une politique récente de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) concernant le diagnostic le même jour¹⁰.

Les résultats de cet essai ont été confirmés par une méta-analyse publiée en 2012 de huit études de recherche (menées auprès de 7 771 patients) qui comparaient l'exactitude de l'examen microscopique le même jour à celle de l'examen microscopique standard des frottis d'expectorations pour le diagnostic de la TB pulmonaire confirmée par la culture¹². Comparativement à la méthode standard d'examen microscopique de frottis d'expectorations prélevées sur 2 jours après une coloration de Ziehl-Neelsen, l'examen de deux frottis prélevés le même jour avait à peu près la même sensibilité (64 % [intervalle de confiance (IC) à 95 % : 60 %-69 %] pour l'examen microscopique standard vs 63 % [58 %-68 %] pour l'examen microscopique le même jour) et la même spécificité (98 % [97 %-99 %] vs 98 % [97 %-99 %]).

Par conséquent, le prélèvement d'échantillons le même jour à 1 heure d'intervalle peut être particulièrement utile pour réduire l'abandon et pour prendre des décisions plus rapides au sujet des mesures de prévention des infections et la levée de l'isolement respiratoire (voir le chapitre 15, La prévention et la lutte contre la transmission de la tuberculose dans les milieux de soins et d'autres milieux).

RECOMMANDATIONS

- **Au moins trois échantillons d'expectorations devraient être prélevés en vue d'un examen microscopique et d'une culture.**

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)

- **Lorsque c'est possible, trois échantillons d'expectorations (spontanées ou provoquées) peuvent être prélevés le même jour, à au moins 1 heure d'intervalle.**

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)

Induction de l'expectoration

Une méta-analyse récente de 17 études visant à évaluer la sensibilité de l'induction de l'expectoration a révélé que cette intervention permettait de détecter environ 75 % des cas de TB à culture positive parmi des enfants et des adultes, quelle que soit la prévalence du VIH et ce, dans un contexte d'études; les estimations variaient cependant d'une étude à l'autre¹³. Dans une autre revue systématique récente de 23 études, les chercheurs ont fait état d'un pourcentage élevé de succès de l'induction, soit de 76,4 % à 100 %, et les événements indésirables associés à l'intervention étaient peu fréquents et bénins. La sensibilité de l'examen microscopique des échantillons d'expectorations provoquées comparativement à la culture variait de 0 % à 100 %. Le rendement était généralement meilleur avec l'induction de l'expectoration qu'avec l'aspiration nasopharyngée ou le lavage gastrique¹⁴.

Il est important de provoquer l'expectoration avec de grandes quantités de solution saline hypertonique à 3 %. Pour obtenir les meilleurs résultats, il est recommandé d'utiliser un nébuliseur à ultrasons qui peut administrer un volume de 5 à 6 mL par minute pendant 15 minutes¹. Avec cette technique, à peu près tous les patients produiront des expectorations, et une seule induction de l'expectoration donnera un rendement équivalent ou supérieur à celui de la bronchoscopie par fibre optique¹⁵. On a réussi à provoquer des expectorations chez de très jeunes enfants¹⁶ (voir le chapitre 9, La tuberculose de l'enfant). Il est important d'indiquer sur la demande que l'expectoration a été provoquée, parce que l'échantillon obtenu paraît souvent très liquide. Le laboratoire peut cependant le traiter de la même façon qu'un échantillon d'expectorations spontanées^{2,17}.

Bronchoscopie

On peut avoir recours à la bronchoscopie pour faciliter le diagnostic de TB lorsqu'il est impossible d'obtenir des échantillons d'expectorations spontanées ou provoquées ou que tous les échantillons sont négatifs au frottis¹⁷. La bronchoscopie est très utile si l'on soupçonne également d'autres maladies pulmonaires, comme un cancer du poumon. Le recours à la bronchoscopie pour le diagnostic de la TB active comporte cependant des risques et des désagréments pour le patient en plus d'être une modalité coûteuse qui peut contribuer à la transmission nosocomiale de la TB si elle n'est pas réalisée dans un milieu approprié où le personnel est protégé. En outre, le rendement global de la bronchoscopie dans des séries prospectives de patients n'est que de 77 %¹⁸⁻²¹. Si l'on fait appel à la bronchoscopie, les échantillons d'expectorations post-bronchoscopiques devraient être expédiés au laboratoire pour une recherche de BAAR, car cette intervention a un rendement analogue à celui du lavage et de l'aspiration bronchiques^{2,17}.

Aspiration gastrique

Cette technique a été introduite il y a plus de 70 ans et est toujours utilisée dans certains centres²². Ses principales indications sont la recherche d'une TB chez les enfants qui ne peuvent pas produire d'expectorations ou, pour la même raison, chez les personnes âgées démentes. Lors d'une revue systématique récente visant à évaluer l'exactitude de l'aspiration gastrique et du lavage gastrique pour le diagnostic de la TB chez les enfants, les auteurs ont signalé que l'examen microscopique des échantillons d'aspiration ou de lavage gastrique était positif chez 0 % à 21 % (médiane 7 %) des enfants ayant un diagnostic clinique de TB probable, alors que la culture était positive chez 0 % à 75 % (médiane 20 %) de ces enfants²³. Les taux d'isolement en culture dépendaient des critères cliniques employés pour définir la TB.

La technique est relativement simple et est décrite au chapitre 9, La tuberculose de l'enfant. Elle est toutefois désagréable et inconfortable pour le patient et peut être difficile à exécuter parce qu'elle est habituellement pratiquée dès le réveil²⁴. Dans bien des cas, cela signifie que le patient doit passer la nuit à l'hôpital, bien que la technique puisse être aussi exécutée dans un service de consultation externe²⁴.

Examen microscopique des frottis

L'examen microscopique des frottis d'expectorations est la technique la plus utilisée pour diagnostiquer une TB active^{2,17}. Deux colorations sont couramment employées : 1) la coloration classique de Ziehl-Neelsen ou de Kinyoun, avec laquelle le frottis est examiné avec un microscope optique à champ clair, et 2) la coloration à l'auramine, qui exige un microscope à fluorescence. Dans la plupart des pays à revenu élevé (dont le Canada), la microscopie en fluorescence est la technique de référence (voir l'annexe D, Normes pour les laboratoires de tuberculose et de mycobactériologie : services et politiques). Tout cas suspect de TB devrait faire l'objet d'une recherche de BAAR dans au moins trois frottis d'expectorations concentrées colorés à l'auramine. On peut utiliser des échantillons d'expectorations spontanées ou provoquées.

L'examen microscopique des frottis est rapide, peu coûteux et permet d'identifier les cas de TB les plus contagieux^{1,2}. Il comporte cependant des limites bien connues :

- Sa sensibilité est faible et variable (20 %-80 %) et dépend du type d'échantillon, de la population de patients, de la coloration employée et de l'expérience du microscopiste²⁵⁻²⁷. Il est donc recommandé d'examiner plusieurs frottis d'expectorations pour augmenter la sensibilité et le rendement globaux. La sensibilité est plus forte avec les échantillons respiratoires qu'avec les échantillons non respiratoires, en particulier les liquides corporels.
- Dans les milieux où l'incidence de la TB est faible, l'examen microscopique des frottis a une spécificité plus faible, car un frottis positif peut être attribuable à une mycobactérie non tuberculeuse (MNT).
- La sensibilité de l'examen microscopique des frottis est plus faible dans les cas de TB de l'enfant et de TB extrapulmonaire, en particulier chez les sujets infectés par le VIH.
- L'examen microscopique des frottis ne peut pas être employé pour évaluer la résistance aux antituberculeux.

Les échantillons doivent être homogénéisés puis concentrés. La coloration à l'auramine, un fluorochrome, est la coloration la plus utilisée pour la recherche de BAAR dans les frottis initiaux, parce que la lecture peut se faire à un grossissement plus faible qu'avec la coloration classique de Ziehl-Neelsen ou de Kinyoun, ce qui permet d'effectuer plus rapidement les lectures⁵. L'examen microscopique en fluorescence peut se faire au moyen d'un microscope à fluorescence classique muni d'une lampe à vapeur de mercure ou à l'aide d'un microscope plus récent à diode électroluminescente, qui offre de nombreux avantages pratiques²⁸ et dont l'OMS a reconnu l'utilité²⁹. La sensibilité de toutes les méthodes de coloration est inférieure à celle de la culture. Dans les échantillons concentrés, le seuil de détection de BAAR est de 5 000 à 10 000 bactéries/mL d'expectorations avec la coloration par un fluorochrome et de 100 000 bactéries/mL avec la coloration de Ziehl-Neelsen.

Le seuil de détection dans les frottis non concentrés est 10 fois plus élevé, ce qui se traduit par une sensibilité beaucoup plus faible. Il importe de rappeler que souvent, pour les frottis « urgents », les échantillons ne sont pas concentrés. En revanche, la culture permet de détecter aussi peu que 10 à 100 bactéries viables^{2,5}.

La spécificité des frottis pour la recherche de BAAR est élevée dans le cas des mycobactéries, mais il convient de rappeler que toutes les MNT sont acido-alcoolo-résistantes. D'autres bactéries, comme les espèces du genre *Nocardia* et les Actinomycètes, peuvent être faiblement acido-alcoolo-résistantes, mais elles sont moins fréquentes. Par conséquent, une recherche positive de BAAR dans un frottis indique presque toujours la présence d'une mycobactérie, mais pas nécessairement de *M. tuberculosis*⁵.

Lorsque des BAAR sont observés sur le frottis, le nombre de bacilles est consigné selon une méthode semi-quantitative décrite au tableau 1. Bien que différentes échelles soient en usage, les laboratoires nord-américains utilisent la méthode semi-quantitative recommandée par l'Association of Public Health Laboratories⁵ (tableau 1).

Tableau 1. Nombre de bactéries observées au microscope et interprétation du laboratoire⁵

Nombre de BAAR observés selon la méthode de coloration		
Coloration à la fuchsine (Ziehl-Neelsen) (grossissement 1 000X)	Fluorochrome (grossissement 250X)	Méthode d'interprétation semi-quantitative
0 dans 300 champs	0 dans 30 champs	Négatif
1-2 par 300 champs	1-2 par 30 champs	Examen non concluant, à répéter
1-9 par 100 champs	1-9 par 10 champs	1+ (rares)
1-9 par 10 champs	1-9 par champ	2+ (quelques)
1-9 par champ	10-90 par champ	3+ (quantité modérée)
> 9 par champ	> 90 par champ	4+ (nombreux)

RECOMMANDATION

- **Pour toute personne chez qui l'on soupçonne la présence d'une TB, on devrait examiner au microscope à fluorescence au moins trois frottis d'expectorations concentrées. Il peut s'agir d'expectorations spontanées ou provoquées.**

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)

Culture des mycobactéries

La culture des mycobactéries est la méthode la plus sensible et constitue la méthode de référence actuelle pour la détection de la TB active^{2,5,17}. Au Canada, chaque échantillon pour lequel on demande un examen microscopique de frottis est cultivé sur un milieu solide et dans un milieu liquide. La culture demeure nécessaire au diagnostic formel de TB à frottis négatif. Elle permet d'identifier la bactérie en cause, d'effectuer un antibiogramme et de déterminer l'empreinte d'ADN des isolats pour les études d'épidémiologie moléculaire¹⁷. Elle peut se faire sur tout type d'échantillon, mais les expectorations sont habituellement employées pour le diagnostic de la TB pulmonaire¹⁷. Les normes relatives à la culture des mycobactéries sont décrites à l'annexe D.

Il faut en général 2 à 8 semaines pour obtenir les résultats de la culture, selon la méthode employée et le nombre de bacilles tuberculeux présents dans l'inoculum. Les milieux de culture solides généralement employés pour l'isolement et l'antibiogramme des bactéries du complexe *M. tuberculosis* (CMTB) sont le milieu de Lowenstein-Jensen et la gélose Middlebrook 7H10 ou 7H11. Les bacilles tuberculeux croissent habituellement plus vite en milieu liquide que sur gélose. De plus, la culture en milieu liquide a une sensibilité environ 10 % supérieure à celle de la culture en milieu solide, mais la contamination est plus fréquente³⁰. Trois systèmes automatisés de culture en milieu liquide sont approuvés par Santé Canada : le BACTEC MGIT 960 (*Mycobacterial Growth Indicator Tube*) de Beckton-Dickinson, le BacT/ALERT de bioMérieux et le Myco-ESP culture System II de Trek Diagnostic Systems Inc. Ces systèmes totalement automatisés permettent une détection fluorimétrique ou colorimétrique de la croissance des mycobactéries et peuvent servir à l'isolement et à l'antibiogramme du CMTB³¹. Les systèmes automatisés augmentent le débit de traitement des échantillons à analyser et fournissent souvent des résultats d'antibiogramme en moins de 7 jours⁵.

La recherche de *M. tuberculosis* en culture est considérée comme la méthode de référence pour le diagnostic^{2,5,17}. Dans le cas de la TB pulmonaire, la sensibilité de trois cultures d'expectorations dépasse 90 %, mais il faut six échantillons pour atteindre une sensibilité de 100 %⁴. Trois cultures d'échantillons sont recommandées, car ce nombre satisfait à la fois aux exigences de sensibilité et d'efficacité⁵. On considère en général qu'une seule culture positive pour *M. tuberculosis* confirme le diagnostic de TB active. Il importe toutefois de rappeler que, dans certains cas, les cultures peuvent être faussement positives, la plupart du temps à cause d'une contamination croisée au laboratoire. Si le laboratoire signale qu'une seule culture est positive, en particulier si le délai de détection est long ou s'il y a seulement quelques colonies, et que la suspicion clinique est faible, on devrait envisager la possibilité d'un résultat faussement positif. Le laboratoire concerné devrait mener une enquête et vérifier toutes les cultures positives effectuées le même jour ou manipulées à proximité de la culture positive unique, idéalement en déterminant l'empreinte d'ADN de l'isolat⁵.

Tous les isolats obtenus en culture devraient être identifiés à l'espèce à l'aide des méthodes recommandées dans les normes pour les laboratoires de mycobactériologie (annexe D).

RECOMMANDATION

- **Tout échantillon pour lequel on demande un examen microscopique de frottis devrait être mis en culture sur un milieu solide et dans un milieu liquide.**

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)

Tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN)

L'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic de la TB ou la détection d'une pharmacorésistance est une méthode sensible dont les résultats sont disponibles beaucoup plus rapidement qu'avec les méthodes de culture classiques^{32,33}. L'amplification par la polymérase (PCR) est la méthode d'amplification la plus courante. Outre les épreuves commerciales, il existe de nombreux protocoles d'épreuves moléculaires « maison ». Contrairement aux TAAN normalisés commerciaux, les TAAN maison peuvent donner des résultats inconstants³³, et il est donc recommandé de les valider avant de les mettre en œuvre. De plus, ils ne devraient être utilisés que dans des laboratoires agréés qui disposent de systèmes d'assurance qualité. Voir l'annexe D pour connaître les normes de communication des résultats avec les TAAN maison.

La sensibilité de détection de la TB des TAAN commerciaux est élevée (> 95 %) avec les échantillons d'expectorations à frottis positif^{32,34}, mais est plus faible (50 %-70 %) avec les échantillons à frottis négatif et à culture positive³²⁻³⁵, tout comme avec les échantillons extrapulmonaires³⁶⁻³⁸. Il est donc recommandé de ne pas s'appuyer sur un résultat négatif au TAAN pour exclure une TB, en particulier dans les formes paucibacillaires de la TB (frottis négatif et TB extrapulmonaire). La spécificité des TAAN commerciaux est toutefois très élevée avec tous les types d'échantillons (90 %-100 %)^{32,34}.

En règle générale, il faut disposer d'une infrastructure de laboratoire sophistiquée et de techniciens très compétents pour l'exécution des TAAN. Vu le risque de contamination de la zone d'analyse avec de l'ADN amplifié, il faut aussi prévoir des mesures strictes de contrôle de la qualité et une infrastructure spécifique pour limiter la contamination (voir l'annexe D).

Les entreprises suivantes offrent des trousse commerciales approuvées par Santé Canada : Roche (COBAS[®]Taqman[®] MTB, PCR en temps réel), Becton-Dickinson (BD ProbeTec[®], amplification par déplacement de brin [*strand displacement amplification*, ou SDA]), Gen-Probe (Amplified *Mycobacterium tuberculosis* Direct [AMTD], amplification médiée par la transcription [*transcription mediated amplification*, ou TMA]), Hain Lifescience (GenoType[®] Mycobacteria Direct, PCR) et Cepheid (Xpert MTB/RIF[®], PCR nichée automatisée dans une cartouche). Le COBAS[®] Taqman[®] MTB, l'AMTD et le Xpert MTB/RIF sont approuvés pour les tests directs sur des échantillons d'expectorations.

En 2010, l'OMS a publié une politique concernant un nouveau TAAN : le Xpert MTB/RIF[®] (Cepheid Inc, Sunnyvale, CA), une épreuve automatisée de PCR en temps réel nichée dans une cartouche utilisant la plateforme GeneXpert[®], qui peut détecter *M. tuberculosis* à des fins diagnostiques et peut aussi détecter la résistance à la RMP, un marqueur de la TB-MR, en moins de 2 heures avec un minimum de manipulations techniques^{39,40}. Ce test a été approuvé par Santé Canada en 2012 à titre de technologie destinée aux laboratoires.

Contrairement aux TAAN classiques, le Xpert MTB/RIF est complètement automatisé, s'effectue en vase clos, n'exige pas le recours à un laboratoire de référence et ne nécessite pas une grande expertise technique⁴¹. Le traitement des échantillons nécessite moins de 5 minutes de manipulations techniques, et le réactif utilisé pour la préparation des échantillons inactive ces derniers (baisse de plus de 8 logs de la viabilité), ce qui élimine pratiquement le risque pour la biosécurité⁴². À l'heure actuelle, le Xpert MTB/RIF est le seul TAAN complètement automatisé dans une cartouche sur le marché et le seul produit de sa classe⁴⁰.

Lors d'une revue systématique qu'il vient de terminer et qui visait à évaluer l'exactitude du Xpert MTB/RIF, Cochrane a recensé 18 études publiées⁴³. La majorité de ces études ont été menées dans des pays à revenu faible ou moyen. Dans 17 des 18 études, les tests à l'aide du Xpert ont été réalisés dans des laboratoires de référence par des techniciens compétents. Dans les méta-analyses portant sur la détection de la TB, les estimations regroupées de la sensibilité et de la spécificité médianes (intervalles de confiance à 95 %) étaient les suivantes : globalement (15 études, 7 517 participants), la sensibilité et la spécificité médianes étaient de 88 % (83 %, 92 %) et de 98 % (97 %, 99 %) respectivement; dans les comparaisons directes (15 études), la sensibilité médiane globale s'établissait à 98 % (97 %, 99 %) dans le cas de la TB à frottis positif et à culture positive et à 68 % (59 %, 75 %) dans le cas de la TB à frottis négatif et à culture positive; dans les comparaisons directes (quatre études), la sensibilité médiane globale était de 80 % (67 %, 88 %) chez les personnes qui vivaient avec le VIH et de 89 % (81 %, 94 %) chez les sujets non infectés par le VIH. Dans la méta-analyse portant sur la détection de la résistance à la RMP (11 études, 2 340 participants), la sensibilité et la spécificité médianes globales étaient estimées à 94 % (87 %, 97 %) et à 98 % (97 %, 99 %), respectivement. Lorsqu'il était employé comme épreuve complémentaire à l'examen microscopique des frottis (15 études), le Xpert était 25 % plus sensible que le frottis. Le Xpert pouvait distinguer avec une grande exactitude les bacilles tuberculeux des MNT dans les échantillons cliniques (sur 139 échantillons contenant des MNT, une réactivité croisée n'a été observée que dans un seul échantillon)⁴³.

Dans l'ensemble, les preuves disponibles montrent que le Xpert MTB/RIF affiche une grande exactitude en ce qui concerne la détection de la TB, mais ces preuves sont issues principalement de pays où le fardeau de la maladie est élevé et où l'on utilise des échantillons d'expectorations spontanées. Il n'existe pas de données similaires concernant les milieux à faible incidence et l'utilisation d'échantillons d'expectorations provoquées. Les données, quoique limitées, laissent aussi croire que le Xpert MTB/RIF peut réduire de façon importante le délai avant le diagnostic et le traitement⁴⁴. La valeur prédictive dans le cas de la résistance à la RMP dépend de la prévalence de la TB pharmacorésistante dans un milieu donné. Dans les endroits où la prévalence de la TB-MR est faible, comme au Canada, les résultats faussement positifs concernant la résistance à la RMP sont très préoccupants. Par conséquent, tous les résultats obtenus avec le Xpert devraient être confirmés à l'aide d'une méthode de culture classique.

Comme le Xpert MTB/RIF est une technologie simple qui peut être utilisée dans les laboratoires périphériques, il pourrait s'avérer utile dans les régions éloignées (p. ex. dans les hôpitaux du Nord qui desservent des populations autochtones) où la capacité actuelle de détection sur place au moyen de l'examen microscopique des frottis et de cultures est limitée et où les résultats de la microscopie et de la culture peuvent parfois être retardés. Dans de tels milieux, si les tests à l'aide du Xpert étaient effectués par des techniciens de laboratoire qualifiés, les résultats pourraient être connus après quelques heures et permettre au médecin de prendre une décision rapide concernant le traitement et l'isolement en attendant les résultats de l'examen microscopique et de la culture réguliers. Les retards dans le diagnostic pourraient en être réduits, ce qui pourrait être important vu les taux actuels élevés de TB au Nunavut et dans le Nunavik (Nord du Québec) (voir le chapitre 14, La prévention de la tuberculose et les soins aux tuberculeux chez les membres des Premières Nations, les Inuits et les Métis). **Il importe toutefois de souligner que l'usage du Xpert dans ces milieux ne devrait pas remplacer les frottis et les cultures classiques.** Tous les résultats obtenus avec le Xpert MTB/RIF devraient être confirmés par frottis et culture. En particulier, tous les résultats indiquant une résistance à la RMP devraient être interprétés avec prudence vu la très faible prévalence de la TB-MR au Canada⁴⁵ et la valeur prédictive positive faible attendue des résultats positifs obtenus avec le Xpert MTB/RIF dans ce milieu⁴³.

Comme les TAAN peuvent amplifier des BAAR non viables, il n'est pas recommandé d'utiliser les résultats du Xpert, ni de tout autre TAAN, pour surveiller la réponse au traitement antituberculeux².

RECOMMANDATIONS

- Chez tout nouveau cas à frottis positif, au moins un échantillon respiratoire devrait être analysé au moyen d'un TAAN approuvé par Santé Canada ou d'un TAAN maison validé. De plus, un TAAN peut être effectué chez des patients à frottis négatif sur demande du médecin ou du programme de lutte antituberculeuse. Il n'est pas recommandé d'utiliser les résultats du TAAN pour surveiller la réponse au traitement antituberculeux.

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)

- Dans les milieux qui n'offrent pas sur place des services réguliers d'examen microscopique de frottis ni de culture (p. ex. les hôpitaux du Nord qui desservent des populations autochtones), un TAAN automatisé dans une cartouche peut être employé pour prendre une décision rapide au sujet du traitement de la TB et de l'isolement en attendant les résultats du frottis et de la culture. Tous les résultats du Xpert MTB/RIF devraient être confirmés par frottis et culture. En particulier, tous les résultats indiquant une résistance à la RMP devraient être interprétés avec prudence vu la très faible prévalence de la TB-MR au Canada et la valeur prédictive positive faible des résultats positifs obtenus avec le Xpert MTB/RIF dans ce milieu. Il n'est pas recommandé d'utiliser les résultats du Xpert pour surveiller la réponse au traitement antituberculeux ENREF 2.

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)

Utilité des méthodes basées sur la réponse immunitaire (sérologie, TCT, TLIG)

Pendant des décennies, les chercheurs et l'industrie ont misé sur les méthodes sérologiques de détection des anticorps pour la conception de tests au point de service. Ainsi, des dizaines de tests sérologiques rapides (à flux latéral) et de tests ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) ont été commercialisés, malgré l'absence de recommandations en faveur de leur usage dans les lignes directrices internationales^{46,47}. Aujourd'hui, ces tests sont sur le marché dans au moins 17 des 22 pays où le fardeau de la TB est le plus élevé, et des millions de patients du secteur privé subissent des tests sérologiques^{48,49}. Malheureusement, les tests sérologiques pour la détection de la TB souffrent d'un problème d'exactitude et ne sont pas rentables^{47,50}, ce qui a amené l'OMS à formuler une recommandation fortement en défaveur de leur utilisation⁵¹.

Comme l'indique le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente, ni le TCT ni les TLIG ne permettent de distinguer une infection tuberculeuse latente d'une TB active, et ils n'ont donc aucune utilité pour la détection de la TB active chez les adultes⁵². Une politique récente de l'OMS concernant les TLIG déconseille leur utilisation pour le diagnostic de la TB active⁵³. Chez les enfants, le TCT et les TLIG sont utiles comme indicateurs de l'infection tuberculeuse et peuvent servir à étayer un diagnostic de TB active, en combinaison avec les données cliniques, les radiographies et les analyses microbiologiques (voir le chapitre 9, La tuberculose de l'enfant).

RECOMMANDATIONS

- L'usage de tests sérologiques de détection des anticorps dirigés contre les bacilles tuberculeux n'est pas recommandé pour le diagnostic de la TB.
(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)
- L'usage du TCT ou d'un TLIG pour le diagnostic de la TB active chez les adultes n'est pas recommandé.
(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)

DIAGNOSTIC DE LA PHARMACORÉSISTANCE

Le diagnostic de TB pharmacorésistante peut être posé au moyen de deux approches : 1) les méthodes phénotypiques et 2) les méthodes génotypiques (moléculaires); ces dernières devraient cependant être combinées à des méthodes phénotypiques^{2,5,6,31}.

Un antibiogramme phénotypique devrait être effectué systématiquement sur tous les isolats d'une première culture positive chez chaque nouveau cas de TB^{5,6}. Bien que la méthode des proportions sur milieu gélosé soit considérée comme la méthode de référence pour l'antibiogramme, une méthode en milieu liquide est la méthode de référence recommandée en Amérique du Nord⁶ (voir l'annexe D). L'antibiogramme initial devrait fournir des résultats phénotypiques en 4 à 14 jours pour les antituberculeux majeurs et en 4 à 21 jours pour les antituberculeux mineurs^{5,6}.

Les méthodes génotypiques font appel aux TAAN, qui amplifient et décèlent les mutations qui confèrent une pharmacorésistance. Deux méthodes génotypiques sont reconnues par l'OMS pour le diagnostic rapide de la TB pharmacorésistante : 1) les tests d'hybridation inverse en ligne (*Line Probe Assays*, ou LPA) et 2) le Xpert MTB/RIF. Par ailleurs, des TAAN maison validés peuvent aussi être utilisés, comme nous l'avons déjà mentionné.

Pour les patients chez lesquels la probabilité d'une TB-MR est forte avant que l'antibiogramme soit réalisé, les épreuves moléculaires rapides peuvent aider à prendre des décisions rapides concernant les antituberculeux mineurs à employer en attendant les résultats de l'antibiogramme classique^{54,55}. Si la probabilité d'une TB-MR est faible, les épreuves moléculaires rapides auront une faible valeur prédictive positive et leurs résultats devraient être interprétés avec prudence⁴³.

Des LPA ont été conçus et évalués pour l'antibiogramme direct sur des échantillons d'expectorations à frottis positif ou pour l'antibiogramme rapide sur les isolats obtenus en culture. Deux LPA sont offerts sur le marché : l'Inno-LiPARif.TB (Innogenetics, Belgique) et le GenoType MTBDR^{plus} (Hain Lifescience, Allemagne). Le GenoType MTBDR^{plus} est homologué par Santé Canada. On l'utilise dans les établissements de référence qui disposent de salles réservées à la préparation et d'un laboratoire de niveau de confinement 2 (NC2) pour

le traitement des expectorations, ou d'un laboratoire de niveau de confinement 3 (NC3) si des cultures de CMTB doivent être manipulées.

Une méta-analyse a révélé que le GenoType MTBDR_{plus} a une sensibilité globale de 98,1 % et une spécificité globale de 98,7 %⁵⁶. L'exactitude en ce qui concerne l'INH était variable, la sensibilité étant inconstante et plus faible (84,3 %) et la spécificité, élevée (99,5 %)⁵⁶. L'OMS reconnaît l'utilité des LPA pour le diagnostic rapide de la résistance à l'INH et à la RMP dans les échantillons d'expectorations à frottis positif⁵⁷. Cependant, l'utilisation de LPA n'élimine pas la nécessité de la culture et de l'antibiogramme classiques; la culture est recommandée pour le diagnostic formel de la TB chez les patients à frottis négatif, alors que l'antibiogramme classique est recommandé pour le diagnostic de la TB ultrarésistante⁵⁷.

Comme nous l'avons indiqué précédemment, le Xpert MTB/RIF permet de diagnostiquer la résistance à la RMP en moins de 2 heures avec une sensibilité d'environ 94 % et une spécificité de 98 %⁴³. Cependant, ces estimations concernent des milieux où le fardeau de la maladie est élevé. La valeur prédictive en ce qui concerne la résistance à la RMP dépendra de la prévalence de la TB pharmacorésistante dans un milieu donné. Par conséquent, tous les résultats indiquant une résistance à la RMP devraient être interprétés avec prudence vu la très faible prévalence de la TB-MR au Canada⁴⁵ et la faible valeur prédictive positive attendue des résultats positifs obtenus avec le Xpert dans ce milieu.

RECOMMANDATIONS

- Un antibiogramme phénotypique devrait être effectué systématiquement sur tous les isolats d'une première culture positive chez chaque nouveau cas de TB. Bien que la méthode des proportions sur milieu gélosé soit considérée comme la méthode de référence pour l'antibiogramme, une méthode en milieu liquide est la méthode de référence recommandée en Amérique du Nord.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)

- Les épreuves moléculaires rapides pour l'antibiogramme devraient être réservées aux patients chez lesquels la probabilité d'une TB-MR est élevée avant que l'antibiogramme soit réalisé. **L'utilisation de ces épreuves n'élimine pas la nécessité de procéder à une culture et à un antibiogramme classiques**, qui sont recommandés pour confirmer les premiers résultats et aussi pour détecter une résistance à des antituberculeux autres que la RMP et l'INH.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)

■ ■ ■

RÉFÉRENCES

1. Menzies D, Khan K. Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active. Dans : Long R, dir. *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse* (6^e édition). Canada: Association pulmonaire du Canada, 2007;59-100.
2. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 1):1376-95.
3. Rottenberg GT, Shaw P. Radiology of pulmonary tuberculosis. *Brit J Hosp Med* 1996;56(5):195-9.
4. Frieden TR. *Toman's Tuberculosis. Case detection, Treatment and Monitoring* (2nd edition). Geneva: World Health Organization, 2004.
5. Association of Public Health Laboratories. *Mycobacterium tuberculosis: assessing your laboratory*. Silver Spring, MD: APHL, 2009.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardiae, and other aerobic actinomycetes; approved standard – second edition. CLSI document M24-A2. Wayne, PA: CLSI, 2011.
7. Mase SR, Ramsay A, Ng V, et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(5):485-95.
8. Monkongdee P, McCarthy KD, Cain KP, et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(9):903-8.
9. Harvell JD, Hadley WK, Ng VL. Increased sensitivity of the BACTEC 460 mycobacterial radiometric broth culture system does not decrease the number of respiratory specimens required for a definitive diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2000;38(10):3608-11.
10. World Health Organization. Policy statement. Same-day diagnosis of tuberculosis by microscopy. 2011. Disponible à l'adresse : http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501606_eng.pdf
11. Cuevas LE, Yassin MA, Al-Sonboli N, et al. A multi-country non-inferiority cluster randomized trial of frontloaded smear microscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *PLoS Med* 2011;8(7):e1000443.
12. Davis JL, Cattamanchi A, Cuevas LE, Hopewell PC, Steingart K. Diagnostic accuracy of same-day microscopy versus standard microscopy for pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13(2):147-54.
13. Gonzalez-Angulo Y, Wiysonge CS, Geldenhuys H, et al. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(7):1619-30.

14. Hepple P, Ford N, McNerney R. Microscopy compared to culture for the diagnosis of tuberculosis in induced sputum samples: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16(5):579-88.
15. Anderson C, Inhaber N, Menzies D. Comparison of sputum induction with fiber-optic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(5 Pt 1):1570-4.
16. Zar HJ, Tannenbaum E, Apolles P, Roux P, Hanslo D, Hussey G. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in infants and young children in an urban setting in South Africa. *Arch Dis Child* 2000;82(4):305-8.
17. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(3):725-35.
18. Chawla R, Pant K, Jaggi OP, Chandrashekhar S, Thukral SS. Fiberoptic bronchoscopy in smear-negative pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1988;1(9):804-6.
19. So SY, Lam WK, Yu DY. Rapid diagnosis of suspected pulmonary tuberculosis by fiberoptic bronchoscopy. *Tubercle* 1982;63(3):195-200.
20. Wallace JM, Deutsch AL, Harrell JH, Moser KM. Bronchoscopy and transbronchial biopsy in evaluation of patients with suspected active tuberculosis. *Am J Med* 1981;70(6):1189-94.
21. Chan HS, Sun AJ, Hoheisel GB. Bronchoscopic aspiration and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. *Lung* 1990;168(4):215-20.
22. Bahammam A, Choudhri S, Long R. Utility of gastric aspirates in screening for pulmonary tuberculosis in high risk subjects: the Manitoba experience. *Can J Infect Dis* 1999;10(1):69-73.
23. Stockdale AJ, Duke T, Graham S, Kelly J. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: What is the diagnostic accuracy of gastric aspiration for the diagnosis of tuberculosis in children? *J Trop Pediatr* 2010;56(5):291-8.
24. Curry International Tuberculosis Center. Pediatric tuberculosis: a guide to the gastric aspirate procedure. Disponible à l'adresse : <http://www.nationaltbcenter.ucsf.edu/catalogue/epub/index.cfm?uniqueID=1&tableName=GAP>. San Francisco: Curry International TB Center.
25. Steingart KR, Henry M, Ng V, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006;6(9):570-81.
26. Steingart KR, Ng V, Henry M, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006;6(10):664-74.
27. Steingart KR, Ramsay A, Pai M. Optimizing sputum smear microscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(3):327-31.
28. Minion J, Pai M, Ramsay A, Menzies D, Greenaway C. Comparison of LED and conventional fluorescence microscopy for detection of acid fast bacilli in a low-incidence setting. *PLoS One* 2011;6(7):e22495.

29. World Health Organization. Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis: policy statement. 2011. Disponible à l'adresse : http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501613_eng.pdf (accessed October 31, 2011).
30. Cruciani M, Scarparo C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 2004;42(5):2321-25.
31. Horne DJ, Pinto LM, Arentz M, et al. Diagnostic accuracy and reproducibility of WHO-endorsed phenotypic drug susceptibility testing methods for first-line and second-line anti-tuberculosis drugs: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2013;51(2):393-401.
32. Ling DI, Flores LL, Riley LW, Pai M. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. *PLoS ONE* 2008;3(2):e1536.
33. Flores LL, Pai M, Colford JM, Jr., Riley LW. In-house nucleic acid amplification tests for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum specimens: meta-analysis and meta-regression. *BMC Microbiol* 2005;5:55.
34. Greco S, Girardi E, Navarra S, Saltini C. The current evidence on diagnostic accuracy of commercial based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2006;61(9):783-90.
35. Sarmiento OL, Weigle KA, Alexander J, Weber DJ, Miller WC. Assessment by meta-analysis of PCR for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2003;41(7):3233-40.
36. Pai M, Flores LL, Hubbard A, Riley LW, Colford JM, Jr. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2004;4(1):6.
37. Pai M, Flores LL, Pai N, Hubbard A, Riley LW, Colford JM, Jr. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003;3(10):633-43.
38. Daley P, Thomas S, Pai M. Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of tuberculous lymphadenitis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(11):1166-76.
39. World Health Organization. Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Geneva: World Health Organization, 2011.
40. Weyer K, Mirzayev F, Migliori GB, et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy-making and global implementation of Xpert®MTB/RIF. *Eur Resp J* 2012 [publié avant impression].
41. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363(11):1005-15.
42. Banada PP, Sivasubramani SK, Blakemore R, et al. Containment of bioaerosol infection risk by the Xpert MTB/RIF assay and its applicability to point-of-care settings. *J Clin Microbiol* 2010;48(10):3551-7.

43. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD009593.
44. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet* 2011; 377(9776):1495-505.
45. Agence de la santé publique du Canada. *La résistance aux antituberculeux au Canada 2011*. Ottawa : Agence de la santé publique du Canada, 2011.
46. Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglion MC. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis* 2006;6(11):710-25.
47. Steingart KR, Flores LL, Dendukuri N, et al. Commercial serological tests for the diagnosis of active pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: an updated systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2011;8(8):e1001062.
48. Grenier J, Pinto L, Nair D, et al. Widespread use of serological tests for tuberculosis: data from 22 high-burden countries. *Eur Respir J* 2012;39(2):502-5.
49. Jarosawski S, Pai M. Why are inaccurate tuberculosis serological tests widely used in the Indian private healthcare sector? A root-cause analysis. *J Epidemiol Global Health* 2012;2:39-50.
50. Dowdy DW, Steingart KR, Pai M. Serological testing versus other strategies for diagnosis of active tuberculosis in India: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med* 2011;8(8):e1001074.
51. World Health Organization. Policy statement: commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2011.
52. Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2011;204 Suppl 4:S1120-9.
53. World Health Organization. Policy statement: use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization, 2011.
54. Jacobson KR, Theron D, Kendall EA, et al. Implementation of GenoType(R) MTBDRplus reduces time to multidrug-resistant tuberculosis therapy initiation in South Africa. *Clin Infect Dis* 2012;56:503-8.
55. Barnard M, Warren R, Van Pittius NG, et al. GenoType MTBDRsl line probe assay shortens time to diagnosis of XDR-TB in a high-throughput diagnostic laboratory. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1298-305.
56. Ling DI, Zwerling A, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2008; 32:1165-74.
57. World Health Organization. Policy statement. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (TB-MR). 2008. Disponible à l'adresse : http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf (consulté en 2008). Disponible à l'adresse : <http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index4.html>