



STPI
Société Tunisienne
de Pathologie Infectieuse

1^{er} Congrès de la Région MENA de Microbiologie Clinique et de Pathologie Infectieuse

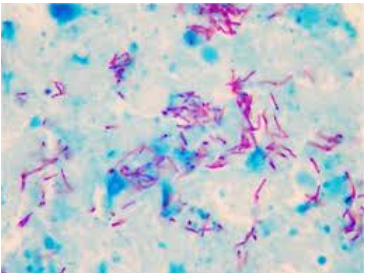
34^{ème} Congrès National de la Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse

22 – 23 – 24 Mai 2025 Hammamet, Tunisie

Nouveautés dans le diagnostic microbiologique de la tuberculose

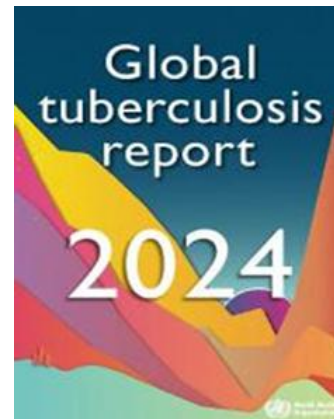
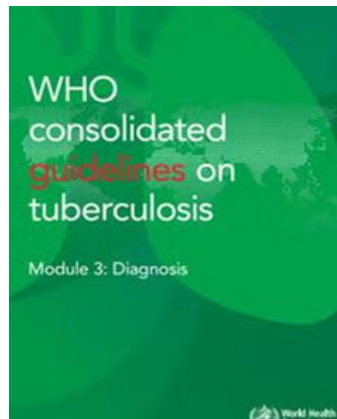
Pr Korichi Mounira

**Chef de service du laboratoire central de EHS
Centre Pierre et Marie Curie d'Alger**

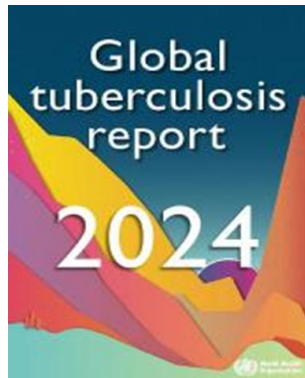
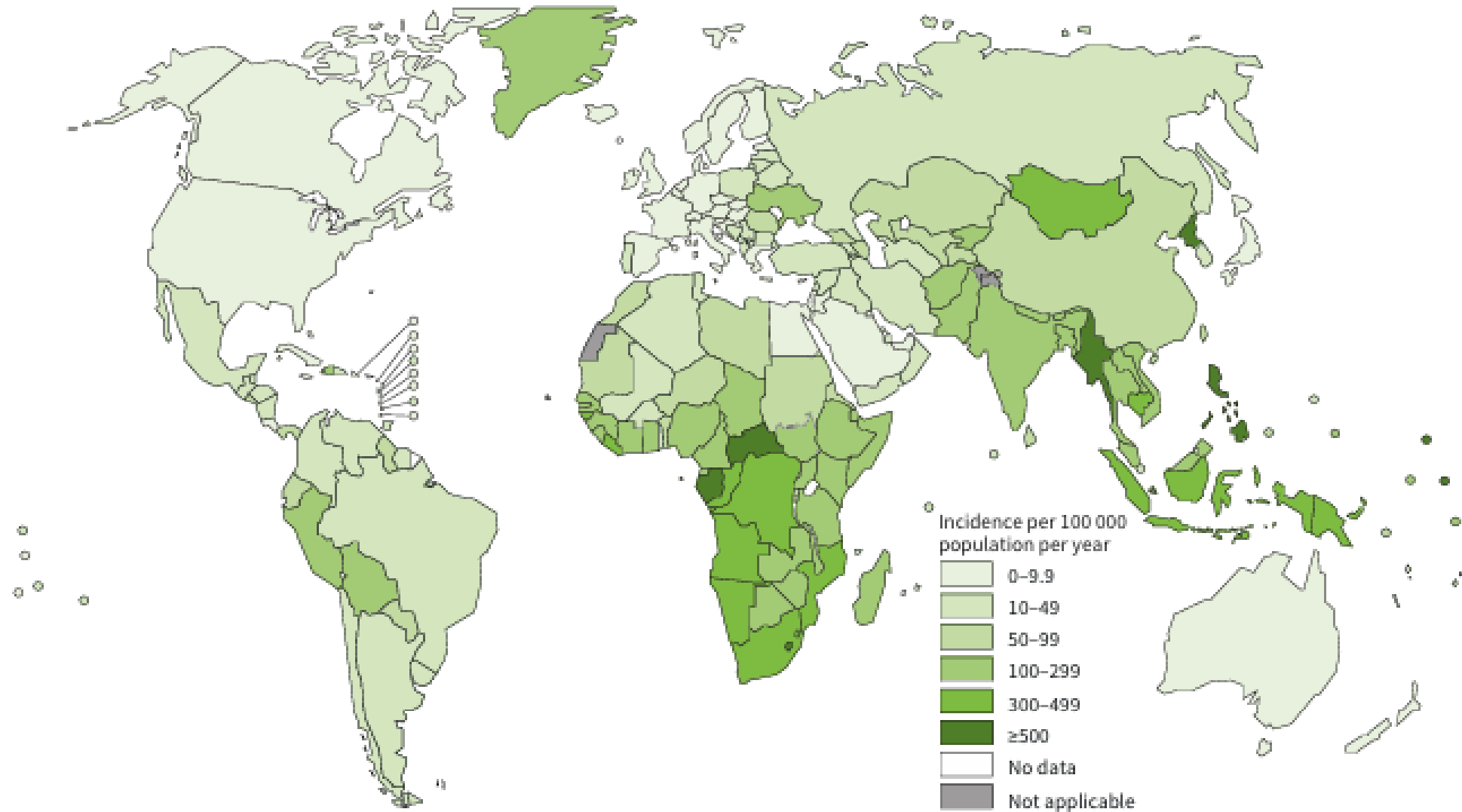


Introduction

- En 2023, on estime que **10,8 millions de personnes atteintes de tuberculose** avec **1,25 million de décès** survenus dans le monde.
- **8,2 millions de nouveaux cas de tuberculose ont été diagnostiqués en 2023** ; (29 octobre 2024 Communiqué de presse OMS)

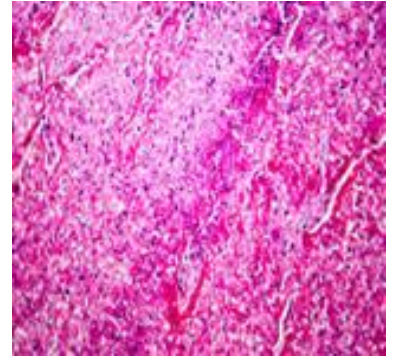


Estimated TB incidence rates, 2023



Diagnostic de la tuberculose

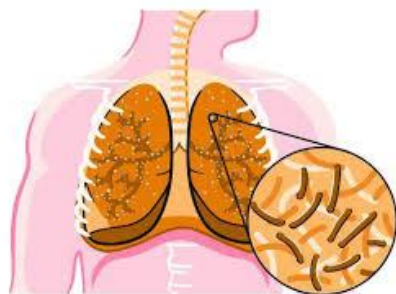
- Clinique
- Radiologique
- Anatomopathologique
- **Bactériologique : Tuberculose Maladie**
- **Génomique : Tuberculose Maladie**
 - ✓ identification du complexe *Mycobacterium tuberculosis*
 - ✓ étude des résistance aux antituberculeux
- **Réaction immunologique : Infection Tuberculeuse Latente (ITL) :**
 - ✓ Intra-Dermo-Reaction à la tuberculin
 - ✓ Interferon gamma
- **Génomique : étude des mutations liées à la résistance aux antibiotiques (antituberculeux)**



Diagnostic de tuberculose

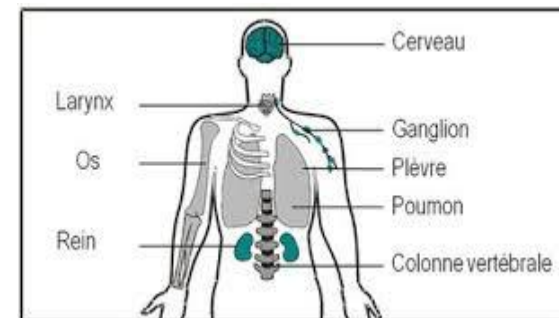
Cas suspect de TB pulmonaire:

- Symptômes cliniques
- Signes généraux
- Notion de contagé
- Images Radiologiques



Cas suspect de TB extra pulmonaire

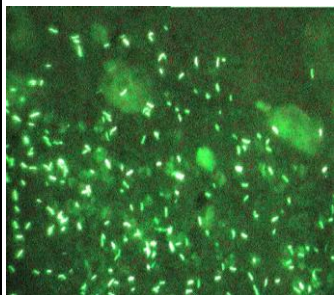
- Clinique,
- images radiologiques, scanner
- Echographie
- Anatomopathologie



Confirmation du diagnostic



J0



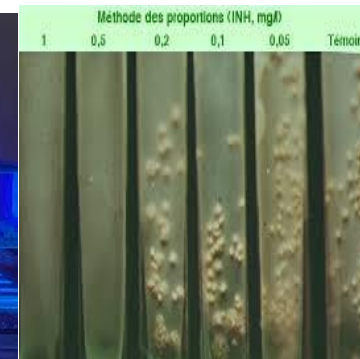
J0



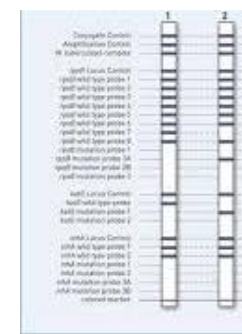
M1-M3



10J

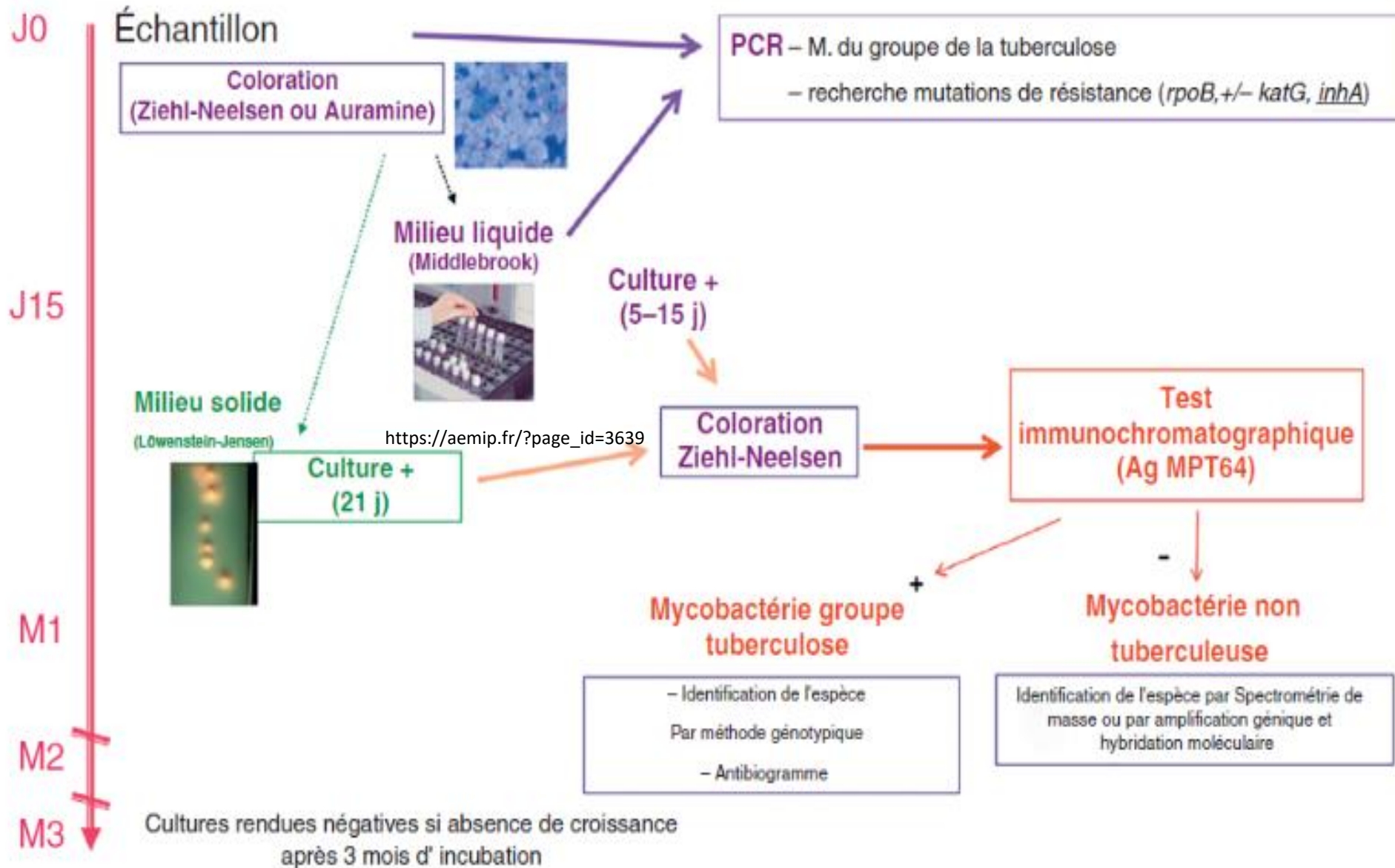


M1-M2

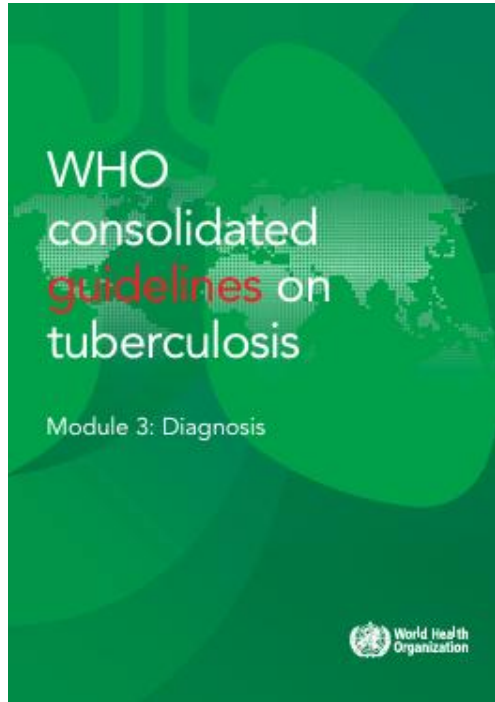


1J

• expectorations purulentes >5 mL



M. tuberculosis,
M. africanum et
M. bovis (Ag MPT64)



World Health Organization 2025

DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE: Méthodes recommandées par l'OMS

Technology class	Included products
Initial tests for TB diagnosis with drug-resistance detection	
NEW: Low-complexity automated nucleic acid amplification tests (NAATs) for detection of TB and resistance to rifampicin	Xpert [®] MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid) Truenat [®] MTB Plus and Truenat MTB-RIF Dx (Molbio)
Moderate-complexity automated NAATs for detection of TB and resistance to rifampicin and isoniazid	Abbott RealTime [®] MTB and Abbott RealTime MTB RIF/INH (Abbott) BD MAX [™] MDR-TB (Becton Dickinson) cobas [®] MTB and cobas MTB-RIF/INH (Roche) FluoroType [®] MTB and FluoroType MTBDR (Hain Lifescience/Bruker)
Initial tests for TB diagnosis without drug-resistance detection	
NEW: Low-complexity manual NAATs for detection of TB	Loopamp [™] MTBC Detection Kit (TB LAMP) (Eiken Chemical)
Antigen detection in a lateral flow format (biomarker-based detection) (LF-LAM) for detection of TB	Determine [™] TB LAM Ag (Alere/Abbott)

**Tests basés sur les biomarqueurs – LF-LAM
Urine test for PLHIV (adulte et enfant)**

Diagnostic initial de tuberculose et détection de la résistance aux antibiotiques

Low complexity automated **NEW**

Détection **complexe MTB** and **résistance à La Rif**

- Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra tests
- Truenat™ MTBplus et Truenat –MTB-RIF DX

Moderate complexity automated

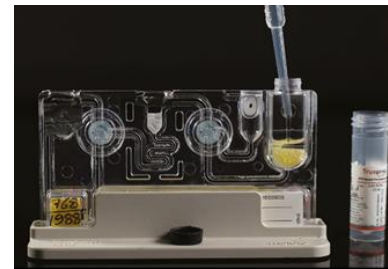
Détection du **complexe MTB**
Détection de la résistance à la **RIF (*rpoB*) and INH (*katG* and *inhA*) resistance**

Abbott RealTime® MTB and Abbott RealTime MTB RIF/INH (Abbott)

BD MAX™ MDR-TB (Becton Dickinson)

cobas® MTB and cobas MTB-RIF/INH (Roche)

FluoroType® MTB and FluoroType MTBDR (Hain Lifescience/Bruker)



Xpert MTB/RIF et MTB/RIF Ultra tests



Principe du test Xpert MTB/RIF[®]

- PCR temps réel , automatisée
- PCR Multiplex:
 - ✓ Détection des mycobactéries du complexe tuberculosis
 - ✓ Détection de la résistance à la RIF
 - ✓ Détection moléculaire aisée (**gène *rpoB***)
- **Résultat en 2H**

Valeur prédictive négative (VPN) très élevée

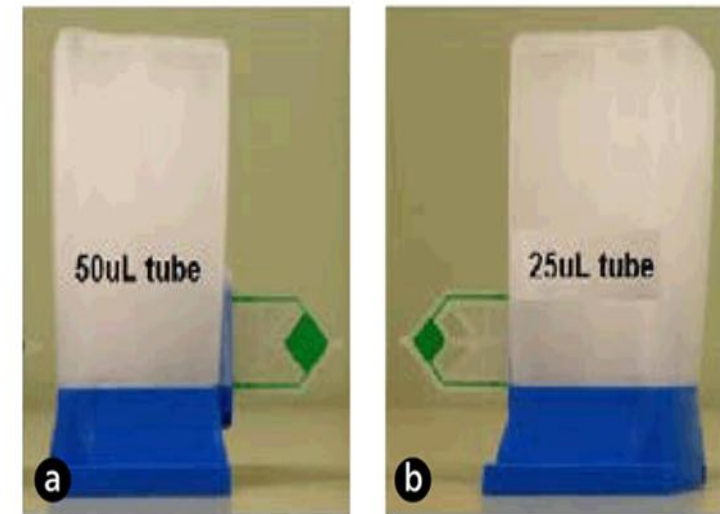
XPERT MTB/RIF Ultra: Détecte deux cibles différentes multicopie: *IS6110* et *IS1081* et plusieurs copies de la région *RpoB*

- Augmentation du volume de réaction
- Amplification “Fully nested”
- Réaction de PCR plus rapide
- Modifications de la PCR pour améliorer sensibilité et la spécificité

	MTB/RIF	MTB/RIF Ultra
Diagnosis	MTB complex	MTB complex
Resistance	Detects rifampicin resistance as a surrogate for MDR-TB	Detects rifampicin resistance as a surrogate for MDR-TB
Amplification for TB detection	Single target: <i>rpoB</i> core region	Multi-copy target: <i>RpoB</i> core region Insertion elements: <i>IS6110</i> + <i>IS1081</i>
Resistance detection	Real-time PCR 5 probes bind to <i>RpoB</i> gene	Melting curve 4 probes bind to <i>RpoB</i> gene
Sputum input	2ml	2ml
PCR reaction	25ul	50ul
Assay TAT	112min	65-87min
Limit of detection	131cfu/ml	16cfu/ml

Short pieces of DNA, occurs multiple times in genome, conserved in MTBC

Fig. 2.1.2. (a) The Xpert MTB/RIF Ultra cartridge with its 50 µL reaction tube (green) and (b) the Xpert MTB/RIF cartridge with its 25 µL reaction tube (green)



The Truenat[®] MTB and MTB Plus assays-and the rifampicin-resistance detection reflex assay (Truenat MTB-RIF Dx)



- la micro-PCR en temps réel
- détection de *M. tuberculosis*
- détection de la résistance à la rifampicine
- **l'ADN extrait d'un échantillon d'expectorations d'un patient.**
- < 1H
- Si Truenat MTB est + : lancer 1 test Truenat MTB Rif-DX à partir d'un autre extrait d'ADN

Automates de complexité modérée

Nécessite

- Automates plus complexe
- Matériels +++++
- Technicité du manipulateur++++
- Réactions plus longues:4H

The Abbott RealTime MTB RIF/INH Resistance assay provides:

Expectoration-LBA

Identification de **MTB complex**

Identification of **rifampicin (RIF) resistance and isoniazid (INH)** resistance targeting ***rpoB*, *katG* and *inhA*** upper stream promoter regions in one assay

BD MAX™ MDR-TB assay :

to detect *Mycobacterium tuberculosis* complex,

to detect RIF (***rpoB***) and INH (***katG* and *inhA***) resistance

Test cobas® MTB-RIF/INH

Identifie le complexe *M. tuberculosis* ,

Identification of **rifampicin (RIF) resistance and isoniazid (INH)** resistance targeting ***rpoB*, *katG* and *inhA***
expectorations, LBA

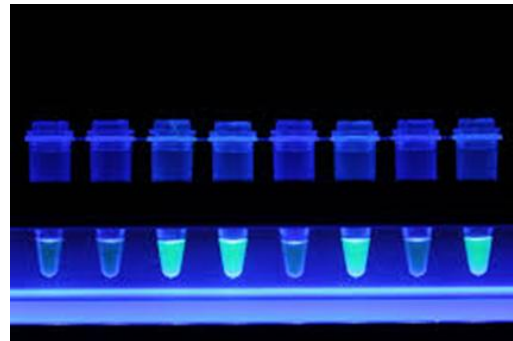
The FluoroType MTBDR VER 2.0

MTB complex detection (multi-copy ***IS6110*** element)

to detect RIF (***rpoB***) and INH (***katG* and *inhA***) resistance

DC INITIAL DE TUBERCULOSE UNIQUEMENT

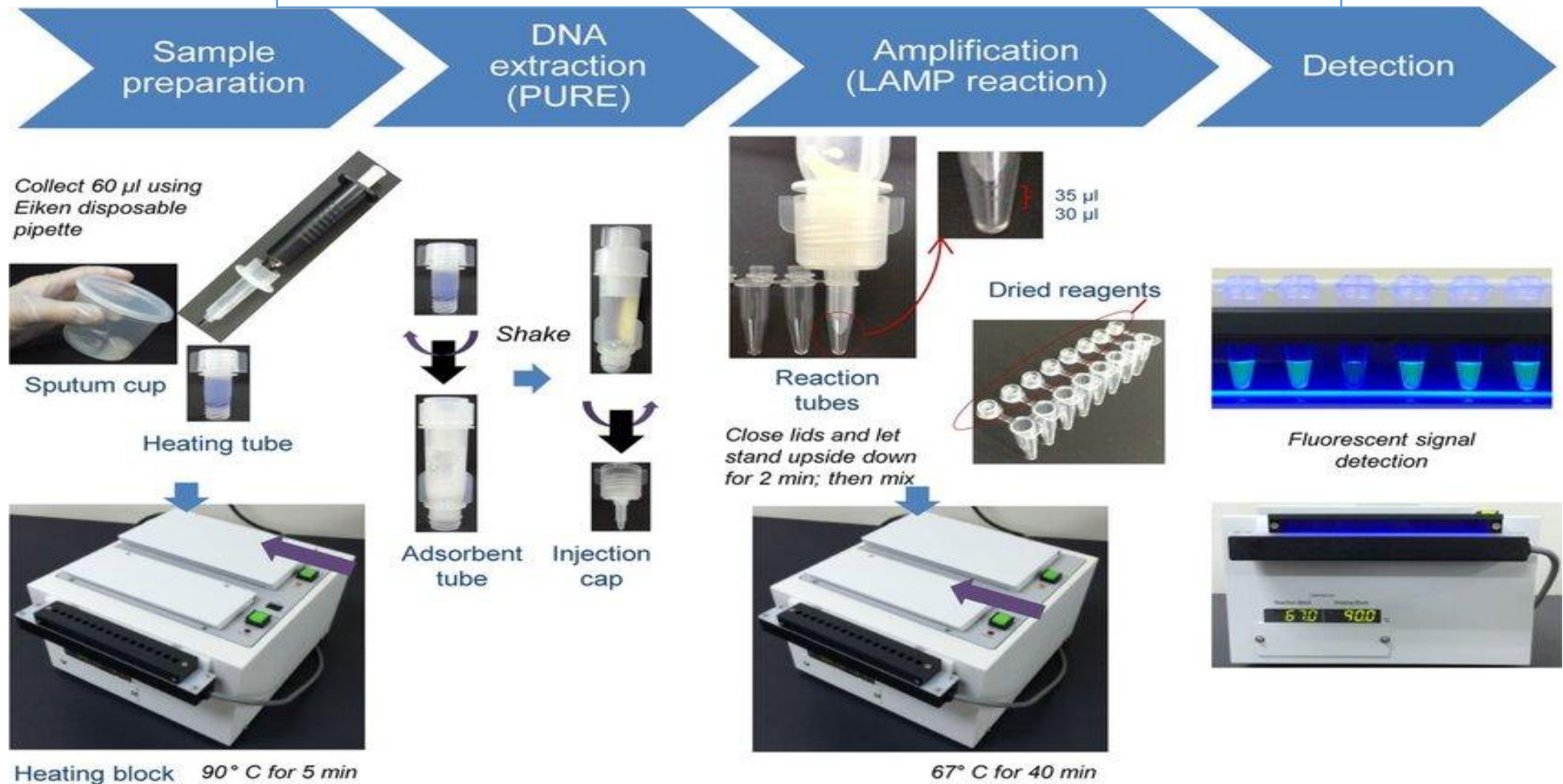
Loop amp™ MTBC Detection Kit (TB LAMP) (Eiken Chemical)



Determine™ TB LAM Ag (Alere/Abbott) Ag urinaire

- TB/HIV
- Détection du Lipoarabinomannane (LAM Ag)

- Loop ampTM MTBC Detection Kit (TB LAMP) (Eiken Chemical)



TB LAMP technique **molecular manuelle détectant *Mycobacterium Tuberculosis* complex (MTBC)**.
< 1,5 heure. Lecture par fluorescence (visible à l'oeil nu).

TABLE 2 TB-LAMP performance against two routine smears, one solid culture and one liquid culture, and species identification where appropriate^a

Parameter ^a	Point estimate (%) (95% CI), sample size by location			
	India	Uganda	Peru	All sites
Overall sensitivity (C+)	88.2 (80.4–93.8), 102	76.6 (69.8–82.5), 184	94.3 (88.1–97.9), 106	84.4 (80.5–87.9), 392
S+C+	97.3 (90.5–99.7), 73	95.5 (89.7–98.5), 110	100.0 (94.6–100), 67	97.2 (94.3–98.9), 250
S–C+	65.5 (45.7–82.1), 29	48.6 (36.9–60.6), 74	84.6 (69.5–94.1), 39	62.0 (53.5–70.0), 142
HIV– or unknown	88.1 (80.2–93.7), 101	78.0 (69.7–84.8), 127	94.2 (87.9–97.9), 104	86.1 (82.0–89.7), 332
HIV+	100 (2.5–100), 1	73.7 (60.3–84.5), 57	100 (15.8–100), 2	75.0 (62.1–85.3), 60
Overall specificity (S–C–)	94.5 (92–96.4), 472	97.5 (95.8–98.7), 524	98.0 (96–99.2), 357	96.6 (95.5–97.5), 1,353

^a C+, culture positive; C–, culture negative; S+, smear positive; S–, smear negative; HIV+, HIV positive; HIV–, HIV negative.

Feasibility and Operational Performance of Tuberculosis Detection by Loop-Mediated Isothermal Amplification Platform in Decentralized Settings: Results from a Multicenter Study

Christen M. Gray,^{a*} Achilles Katamba,^b Pratibha Narang,^c Jorge Giraldo,^d Carlos Zamudio,^d Moses Joloba,^e Rahul Narang,^c C. N. Paramasivan,^f Doris Hillemann,^g Pamela Nabeta,^a Danielle Amisano,^{h*} David Alland,^h Frank Cobelens,^{i,j} Catharina C. Boehme^a

Détection de l'antigène LAM (lipoarabinomannane) : Determine™ TB LAM Ag d'Abbott

- Diagnostic de la **tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire (active)**
- **test rapide de dépistage de la tuberculose active** chez les **patients vivant avec le VIH**
- Prélèvement : **urine**
- Le **lipoarabinomannane (LAM)** est un composant important de la structure de la paroi cellulaire externe des mycobactéries, libéré par les cellules en dégradation ou métaboliquement actives, éliminé par les reins et détectable dans les urines.
 - **Résultats disponibles en 25 minutes**



**TECHNIQUES MOLECULAIRES POUR LA DETECTION DE LA RESISTANCE
DE 2^{ème} LIGNE D'ANTIBIOTIQUES**

Technology class	Included products
Follow-on tests for detection of TB drug resistance	
Low-complexity automated NAATs for detection of resistance to isoniazid and second-line anti-TB agents	Xpert [®] MTB/XDR (Cepheid)
Line probe assays (LPAs) for detection of TB drug resistance	GenoType [®] MTBDR <i>plus</i> v1 and v2; and GenoType MTBDR <i>sl</i> (Hain Lifescience/Bruker) Genoscholar [™] NTM+MDRTB II and Genoscholar PZA-TB II (Nipro)
Targeted next-generation sequencing (NGS) tests for detection of TB drug resistance	Deeplex [®] Myc-TB (GenoScreen/Illumina) AmPORE-TB [®] (Oxford Nanopore Technologies) TBseq [®] (Shengting Medical Technology Company)

TECHNIQUES MOLECULAIRES POUR LA DETECTION DE LA RESISTANCE DE 2^{ème} LIGNE D'ANTIBIOTIQUES

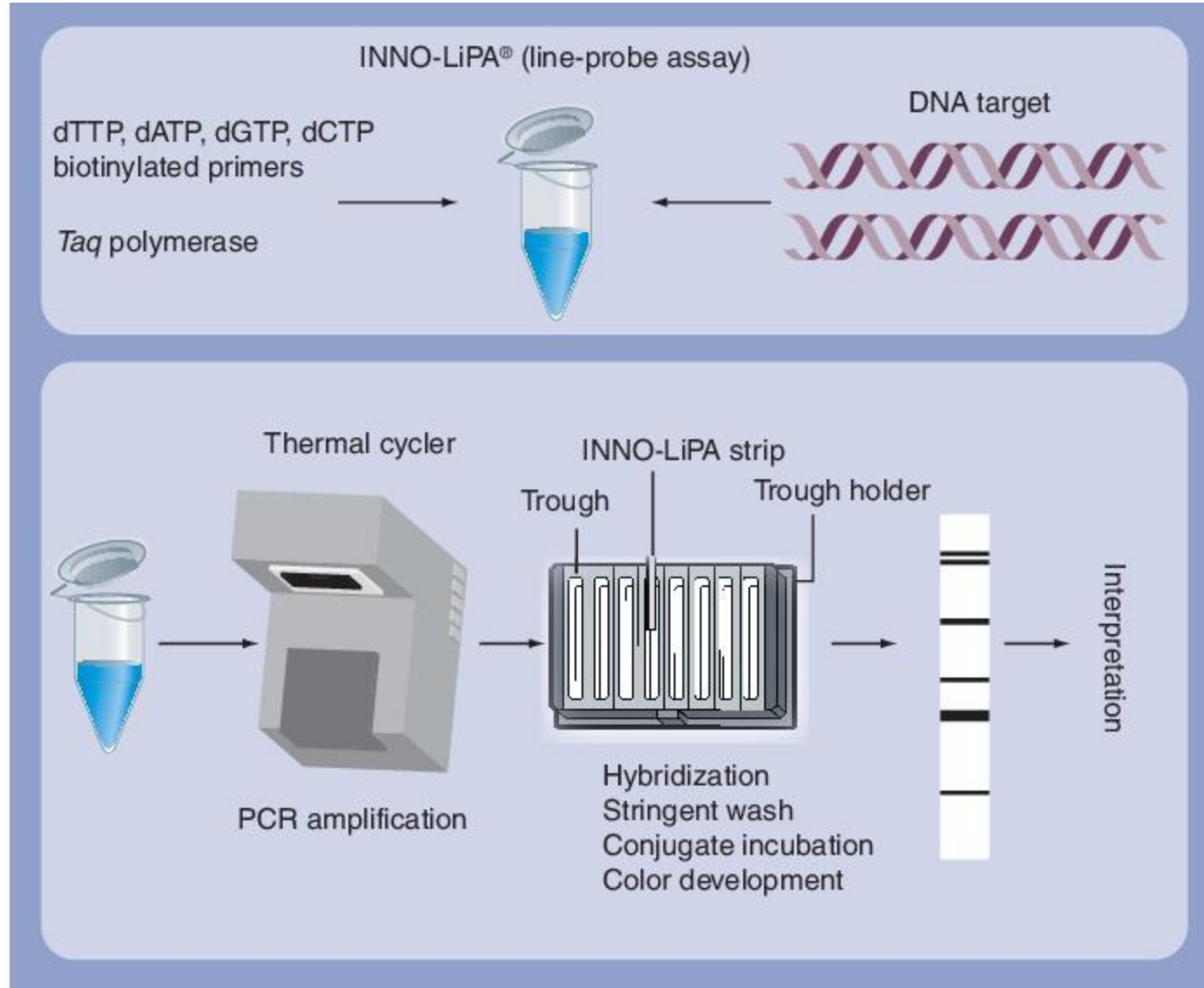


Xpert XDR

- détectant des mutations associées à une résistance à **l'isoniazide (INH), aux fluoroquinolones (FLQ)**, aux médicaments injectables de deuxième intention (MIDI) (**amikacine, kanamycine, capréomycine**) et à **l'éthionamide (ETH)**, le tout dans un seul test.
- Résultats en **<90 minutes**
- Le même processus simple à utiliser que le test Xpert MTB/RIF Ultra
- Test réalisé sur les plateformes GeneXpert® existantes équipées des modules 10 couleurs



Rapid diagnosis of drug-resistant TB using line probe assays: from evidence to policy
Daphne I Ling, Alice A Zwerling & Madhukar Pai <https://doi.org/10.1586/17476348.2.5.583>



- GenoType[®] MTBDRplus v1 and v2; and GenoType MTBDRsl (Hain Lifescience/Bruker)

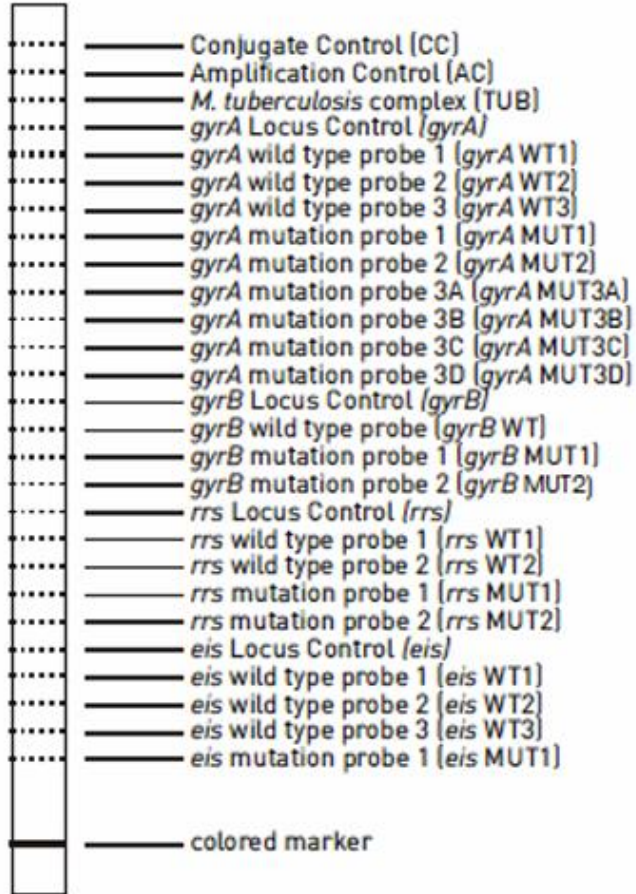


Figure 3 MTBDRsl v 2.0 strip Evaluation examples

- Genoscholar[™] NTM+MDR-TB II and Genoscholar PZA-TB II (Nipro)

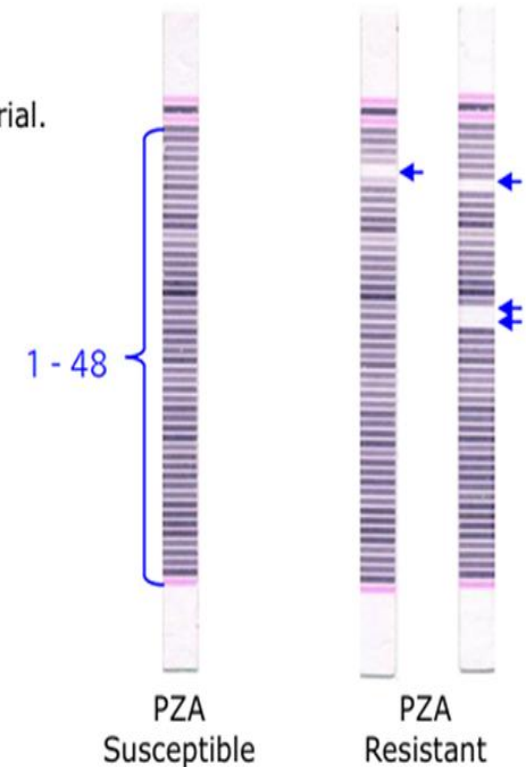
- Detect Pyrazinamide resistance within 1 day with only 1 single test.
- Detection from direct sample or cultured material.
- Easy visual interpretation.
- Highly sensitive and specific detection of Pyrazinamide resistance.

PZA ^{1*}	LiPA profile	
	Mutation	Wild Type
Susceptibility (n)		
PZA-resistant (58)	52	6
PZA-sensitive (250)	10	240

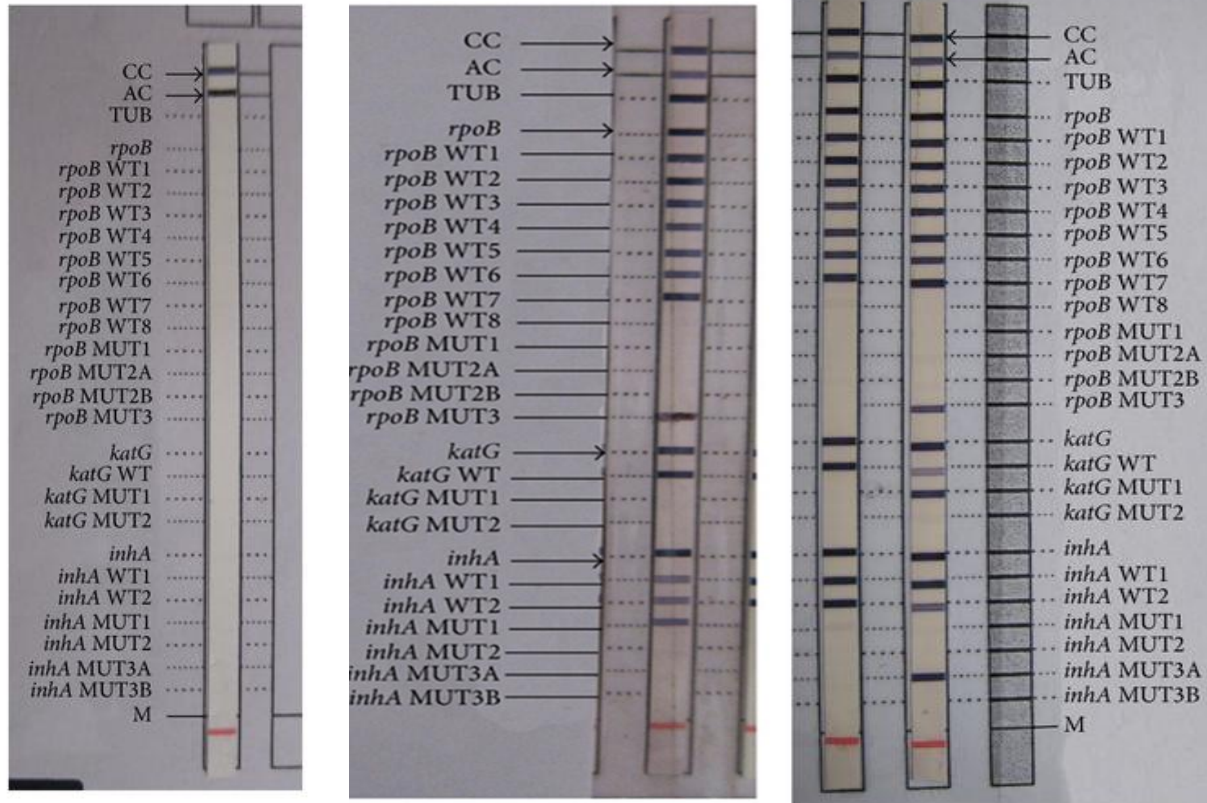
Sensitivity: 89.7% (52/58)
Specificity: 96/0% (240/250)

*1 S. Mitarai et al. : J. Clin. Microb. 50:884-890 (2012)

Genoscholar[™] NTM+MDR-TB II



Detection of resistance to FLQ,K based on gene mutations from sputum or culture
Result :1 day



1

2

3

Research Article

Primary Multidrug Resistant Tuberculosis and Utility of Line Probe Assay for Its Detection in Smear-Positive Sputum Samples in a Tertiary Care Hospital in South India

Fahmiya Leena Yacoob, Beena Philomina Jose,
Sarada Devi Karunakaran Lelitha, and Sreelatha Sreenivasan

Negative control with CC and AC bands. The red band is reference marker to align the strip.

Patient with MDR TB showing presence of *rpoB* MUT3 band and *inhA* MUT1 band along with the wild type bands indicating rifampicin resistance and INH heteroresistance, respectively.

(From left to right) Lane 1: sensitive pattern. Lane 2: MDR TB patient with *rpoB* MUT3 band indicating rifampicin resistance and *katG* MUT1 band and *inhA* MUT3A band along with wild type band indicating INH heteroresistance. Lane 3: reference strip.

Targeted next-generation sequencing (NGS) tests for detection of TB drug resistance

- Deeplex[®] Myc-TB (GenoScreen/Illumina)
- AmPORE-TB[®] (Oxford Nanopore Technologies)
- TBseq[®] (Shengting Medical Technology Company)

Deeplex[®] Myc-TB (GenoScreen/Illumina)

- Illumina and GenoScreen Deeplex[®] Myc-TB Combo Kit / a targeted next-generation sequencing panel
- Identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC), mycobacterial species identification, genotyping
- Identification of resistance mutations to 15 anti-tuberculosis drugs
- Genotyping and spoligotyping of MTBC strains to determine lineage and sublineage of strains present in a sample
- Identification of >140 mycobacterial species and detection of co-infections with distinct species
- 48 hours directly from sputum

Table 2. Deeplex[®] Myc-TB drug resistance-associated targets. (*full genes)

Genomic targets	Drugs	Genomic targets	Drugs
<i>rpoB</i>	rifampicin	<i>rrs</i> *	streptomycin, amikacin, kanamycin, capreomycin
<i>inhA</i>	isoniazid, ethionamide	<i>eis</i>	kanamycin
<i>fabG1</i>	isoniazid, ethionamide	<i>tlyA</i> *	capreomycin
<i>katG</i>	isoniazid	<i>gyrA</i>	fluoroquinolones
<i>ahpC</i>	isoniazid	<i>gyrB</i>	fluoroquinolones
<i>pncA</i> *	pyrazinamide	<i>ethA</i> *	ethionamide
<i>embB</i>	ethambutol	<i>rrl</i>	linezolid
<i>gidB</i> *	streptomycin	<i>rplC</i>	linezolid
<i>rpsL</i> *	streptomycin	<i>rv0678</i> *	bedaquiline, clofazimine

Oxford Nanopore Diagnostics (OND) AmPORE TB®

- next generation sequencing (NGS).
- Elle identifie l'espèce mycobactérie et détecte les variants du *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC)
- l'extrait d' DNA d'une expectoration .

The 24 drug-resistance associated with resistance to first-line and second-line anti-tuberculosis (anti-TB) drugs

Table 1. AmPORE TB Drug Resistance Test mycobacterial targets

Gene region	Target	Gene region	Target
<i>hsp65</i>	NTM identification	<i>eis, rrs</i>	Kanamycin
CRISPR/DR	Genotyping	<i>tlyA, rrs</i>	Capreomycin
<i>rpoB</i>	Rifampicin	<i>gidB, rrs, rpsL</i>	Streptomycin
<i>fabG1, katG, inhA</i>	Isoniazid	<i>ethA, inhA, fabG1</i>	Ethionamide
<i>pncA</i>	Pyrazinamide	<i>rv0678</i>	Bedaquiline, clofazimine
<i>embA, embB</i>	Ethambutol	<i>atpE</i>	Bedaquiline
<i>gyrA, gyrB</i>	Fluoroquinolones	<i>rrl, rplC</i>	Linezolid
<i>rrs, eis</i>	Amikacin	<i>ddn, fgd1, fbiA, fbiB, fbiC</i>	Delamanid

DR: direct repeat; NTM: non-tuberculous mycobacteria.

TBseq

TBseq was assessed for diagnosis of drug resistance

- Recommendations In **people with bacteriologically confirmed pulmonary TB disease**,
- **targeted next-generation sequencing technologies**
- respiratory samples to **diagnose resistance to rifampicin, isoniazid, fluoroquinolones, pyrazinamide and ethambutol** rather than culture based phenotypic drug susceptibility testing.

Table 1. TBseq mycobacterial targets

Gene region	Target	Gene region	Target
<i>16s, hsp65</i>	Species ID	<i>eis, rrs</i>	Kanamycin
<i>rpoB</i>	Rifampicin	<i>tlyA, rrs</i> ^a	Capreomycin
<i>ahpC, katG, inhA</i>	Isoniazid	<i>folC, thyA</i> ^a	Para-aminosalicylic acid
<i>pncA</i> ^a	Pyrazinamide	<i>ethA, ahpC, inhA</i> ^a	Ethionamide/prothionamide
<i>embB, embA</i>	Ethambutol	<i>rv0678, atpE</i> ^a	Bedaquiline, clofazimine
<i>rrs, rpsL, gibB</i> ^a	Streptomycin	<i>rplC</i> ^a	Linezolid
<i>gyrA, gyrB</i>	Fluoroquinolones	<i>alr</i> ^a	Cycloserine
<i>rrs</i>	Amikacin		

^a Full genes.

Box 2.4.5.1

The products and drugs for which eligible data met the class-based performance criteria are listed below:

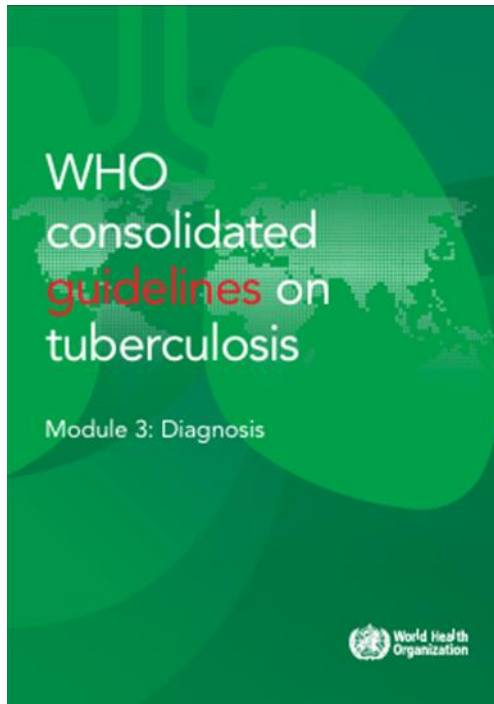
Deeplex[®] Myc-TB (Genoscreen, France): rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol, fluoroquinolones, bedaquiline, linezolid, clofazimine, amikacin and streptomycin

AmPORE-TB[®] (Oxford Nanopore Diagnostics, United Kingdom): rifampicin, isoniazid, fluoroquinolones, linezolid, amikacin and streptomycin

TBseq[®] (Hangzhou ShengTing Medical Technology Co., China): ethambutol

Where a product has not yet met the requirements for a specific drug (i.e., the drug is not listed), further improvements to the product are needed, and a review of the evidence is necessary before clinical use.

Tests indirects



World Health Organization
2025

Tests for TB infection

<i>Mycobacterium tuberculosis</i> antigen-based skin tests (TBSTs)	Diaskintest [®] (Generium) Siiltibcy [™] (Serum Institute of India) C-TST (Anhui Zhifei Longcom)
Interferon-gamma release assays (IGRAs)	T-SPOT.TB (T-Spot) (Revvity) TB-IGRA (Wantai BioPharm) QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) (QIAGEN) STANDARD E TB-Feron ELISA (SD BIOSENSOR) ³ LIAISON QFT-Plus CLIA (Diasorin) ³
Tuberculin skin tests	Tuberculin purified protein derivative (PPD) products

NAAT: nucleic acid amplification test; TB: tuberculosis.

Tests for TB infection

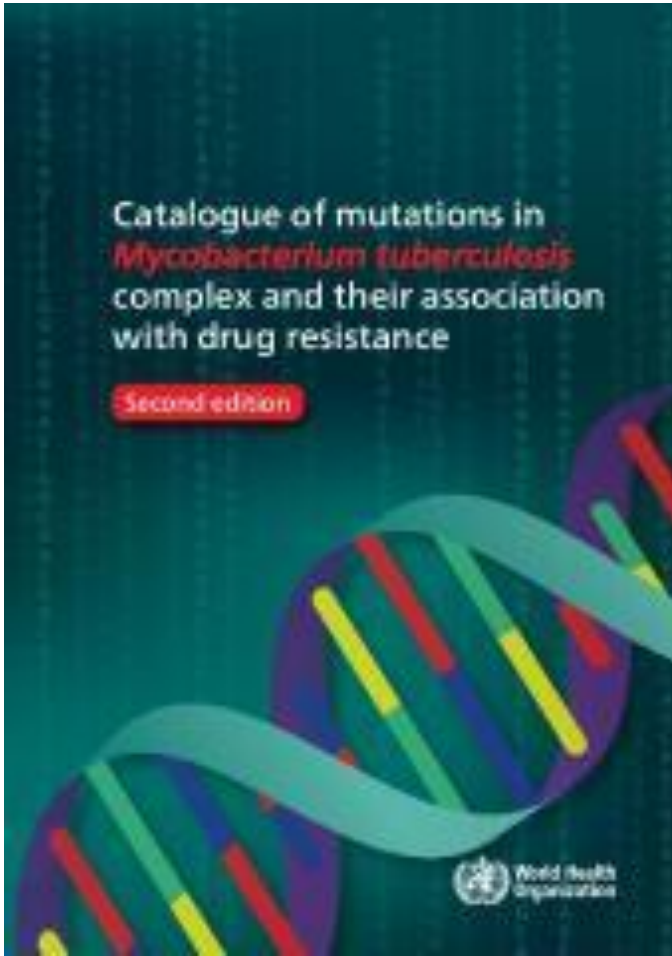
- **Mycobacterium tuberculosis antigen-based skin tests (TBSTs)**

- ✓ Diaskintest® (Generium) Diaskintest® is highly specific and does not give positive reactions in BCG-vaccinated children.
- ✓ Siiltibcy™ (Serum Institute of India)
- ✓ C-TST (Anhui Zhifei Longcom)

- **Interferon-gamma release assays (IGRAs) :TLI**

- ✓ TB-IGRA (Wantai BioPharm)
- ✓ QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) (QIAGEN)
- ✓ STANDARD E TB-Feron ELISA (SD BIOSENSOR)³
- ✓ LIAISON QFT-Plus CLIA (Diasorin)³
- ✓ T-SPOT.TB (T-Spot) (Revvity)

- **Tuberculin skin tests**



WHO 2023

- Sur les plus de 10 millions de personnes atteintes de tuberculose (TB) estimées en 2022,
- un peu plus de 400 000 ont développé une tuberculose résistante à la rifampicine (RIF)
- 1,3 million une tuberculose résistante à l'isoniazide (INH).
- La résistance aux médicaments doit être détectée rapidement et précisément pour instaurer un traitement approprié et efficace.

20 Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance - second edition

Table 6. Abridged variant classification for RIF

Drug	Variant	MUT Present_pheno S	MUT Absent_pheno S	MUT Present_pheno R	MUT Absent_pheno R	Sensitivity	Specificity	PPV	PPV SOLO	PPV SOLO Job	PPVSOLO Job	OR SOLO	Initial confidence grading	Supporting dataset	Additional grading criteria applied	Final confidence grading	Notes
RIF	rpoB_p_Ser450Leu	226	30643	10859	6002	64.4%	99.3%	98.0%	97.9%	98.2%	97.1%	234.4	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Asp435Val	17	30515	1154	15656	6.9%	99.9%	98.5%	98.8%	99.4%	97.5%	162.4	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_His445Asp	10	30522	608	16202	3.6%	100.0%	98.4%	98.4%	99.3%	96.8%	118.3	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_His445Tyr	11	30521	593	16217	3.5%	100.0%	98.2%	98.6%	99.4%	96.0%	128.2	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Asp435Tyr	93	30439	341	16469	2.0%	99.7%	78.6%	70.9%	76.5%	59.7%	4.5	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Leu452Pro	102	30430	281	16529	1.7%	99.7%	73.4%	64.9%	70.7%	56.1%	3.4	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Ser450Trp	5	30527	238	16572	1.4%	100.0%	97.9%	97.4%	99.1%	94.0%	68.9	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_His445Leu	20	30512	217	16593	1.3%	99.9%	91.6%	91.4%	94.8%	85.8%	19.6	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Leu430Pro	185	30347	215	16595	1.3%	99.4%	53.8%	25.5%	32.0%	17.1%	0.6	3) Uncertain	ALL+WHO	Borderline	1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Ser450Phe	1	30531	206	16604	1.2%	100.0%	99.5%	100.0%	100.0%	97.2%	Inf	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_His445Arg	3	30529	136	16674	0.8%	100.0%	97.8%	98.1%	99.8%	92.1%	96.1	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_His445Asn	83	30449	126	16684	0.7%	99.7%	60.3%	33.7%	43.6%	21.6%	0.9	3) Uncertain	ALL+WHO	Borderline	1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Ile491Phe	88	30444	116	16694	0.7%	99.7%	56.9%	55.5%	63.0%	44.7%	2.3	1) AwR	ALL	Borderline	1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Val170Phe	2	30536	89	16721	0.5%	100.0%	97.8%	97.6%	99.9%	83.8%	73.0	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_His445Cys	8	30524	70	16740	0.4%	100.0%	89.7%	91.5%	96.8%	79.5%	19.8	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Gln432Pro	1	30531	69	16741	0.4%	100.0%	98.6%	98.1%	100.0%	89.7%	93.0	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Asp435Phe	4	30528	48	16762	0.3%	100.0%	92.3%	90.7%	97.4%	77.9%	17.8	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Gln432Lys	0	30532	46	16764	0.3%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	83.9%	Inf	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Ser441Leu	1	30531	38	16772	0.2%	100.0%	97.4%	94.4%	99.9%	72.7%	30.9	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Ser441Gln	2	30530	30	16780	0.2%	100.0%	93.8%	93.8%	99.2%	79.2%	27.3	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Gln432Leu	1	30531	28	16782	0.2%	100.0%	96.6%	94.1%	99.9%	71.3%	29.1	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Phe433dup	0	30532	26	16784	0.2%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	85.8%	Inf	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_His445Ser	7	30525	19	16791	0.1%	100.0%	73.1%	66.7%	86.7%	38.4%	3.6	3) Uncertain	ALL+WHO	Borderline	1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Thr444dup	0	30532	10	16800	0.1%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	69.2%	Inf	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Gln432_Asp435delinsHis	0	30532	9	16801	0.1%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	66.4%	Inf	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Ser450Tyr	0	30532	9	16801	0.1%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	66.4%	Inf	1) AwR	ALL+WHO		1) Assoc w R	
RIF	rpoB_p_Asp435Gly	8	30524	148	16662	0.9%	100.0%	94.9%	50.0%	84.3%	9.9%	1.8	3) Uncertain	ALL+WHO	RRDR	2) Assoc w R - Interim	
RIF	rpoB_p_Met434Ile	2	30530	33	16777	0.2%	100.0%	94.3%	100.0%	100.0%	0.8%	Inf	3) Uncertain	ALL+WHO	RRDR	2) Assoc w R - Interim	
RIF	rpoB_p_Leu430Arg	3	30529	32	16778	0.2%	100.0%	91.4%	0.0%	97.5%	0.0%	0.0	3) Uncertain	ALL+WHO	RRDR	2) Assoc w R - Interim	
RIF	rpoB_p_Asp435Glu	0	30532	21	16789	0.1%	100.0%	NA	NA	NA	NA	NA	3) Uncertain	ALL+WHO	RRDR	2) Assoc w R - Interim	
RIF	rpoB_p_His445Gln	2	30530	21	16789	0.1%	100.0%	91.3%	0.0%	84.2%	0.0%	0.0	3) Uncertain	ALL+WHO	RRDR	2) Assoc w R - Interim	
RIF	rpoB_p_Asn437Asp	6	30526	15	16795	0.1%	100.0%	71.4%	NA	NA	0.0%	NA	3) Uncertain	ALL+WHO	RRDR	2) Assoc w R - Interim	
RIF	rpoB_p_Asn438del	2	30530	13	16797	0.1%	100.0%	86.7%	83.3%	97.9%	51.6%	9.1	3) Uncertain	ALL+WHO	RRDR	2) Assoc w R - Interim	
RIF	rpoB_p_Gln429His	1	30531	13	16797	0.1%	100.0%	92.9%	NA	NA	0.0%	NA	3) Uncertain	ALL+WHO	RRDR	2) Assoc w R - Interim	



1 et 6-Pour les adultes et les adolescents présentant des signes ou des symptômes de tuberculose ou dont le dépistage de la tuberculose pulmonaire est positif ¹

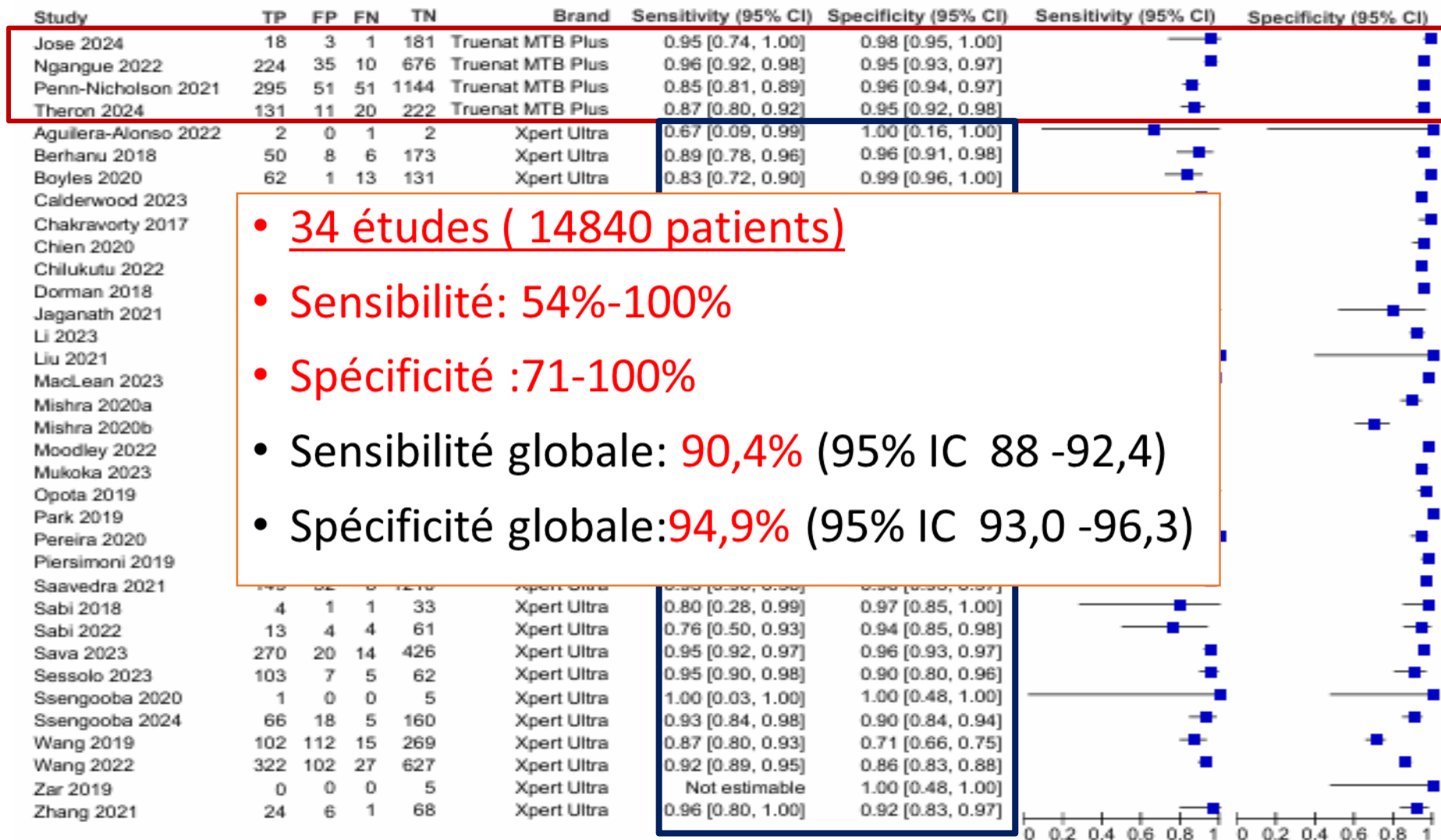
- Les tests d'amplification des acides nucléiques automatisés de faible complexité :
- XpertMTB/RIF et Xpert MTB/RIF ultra
- Truenat MTB plus et MTB RIF-Dx

- devraient être utilisés sur des échantillons respiratoires: (**expectoration ou induite, aspiration trachéale, Bronchoalvéolaire** comme **tests de diagnostic initiaux pour la tuberculose, plutôt que la microscopie des frottis ou la culture.**)

Forte recommandation, niveau de preuve élevé

1:dépistage : (chest X-ray; CXR) with or without computer-aided detection (CAD), C-reactive protein (CRP) in people living with HIV, and molecular WHO-recommended rapid diagnostic test for TB (mWRD)

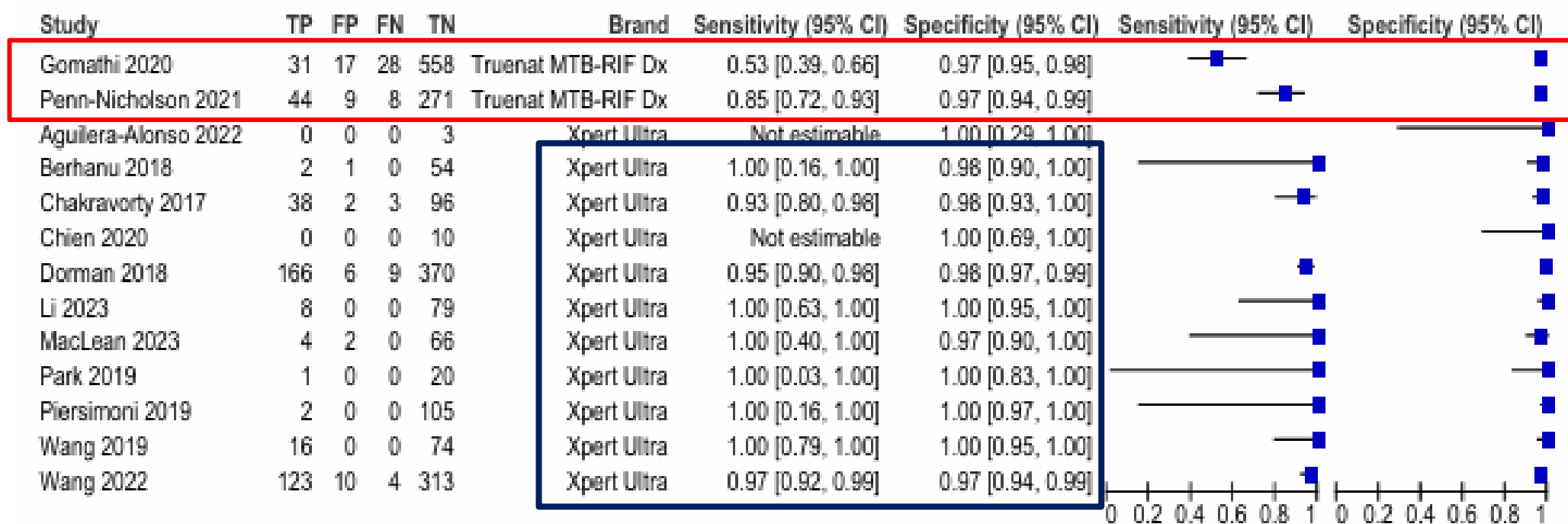
Fig. 2.1.1. Forest plot of LC-aNAAT sensitivity and specificity for detection of pulmonary TB in sputum samples and MRS^a



CI: confidence interval; FN: false negative; FP: false positive; LC-aNAAT: low-complexity automated nucleic acid amplification test; MRS: microbiological reference standard; TB: tuberculosis; TN: true negative; TP: true positive.

Forte recommandation, niveau de preuve élevé

Fig. 2.1.2. Forest plot of LC-aNAAT sensitivity and specificity for detection of rifampicin resistance in respiratory specimens and MRS^a



CI: confidence interval; FN: false negative; FP: false positive; LC-aNAAT: low-complexity automated nucleic acid amplification test; MRS: microbiological reference standard; TN: true negative; TP: true positive.

^a Studies are sorted by assay and author.

NEW

2-Pour les personnes atteintes de tuberculose ² confirmée bactériologiquement, des TAAN automatisés de faible complexité

- Les tests d'amplification
 - XpertMTB/RIF et Xpert MTB/XL
 - Truenat MTB plus
 - des **échantillons** de crachats, de LBA, de crachats induits, d'aspiration nasopharyngée, d'aspiration gastrique
- de faible complexité :
- Applicable pour les PVHIV
 - Applicable pour les enfants : crachats, LBA, crachats induit, aspiration nasopharyngée ,aspiration gastrique
 - Applicable pour la tuberculose extra-pulmonaire
- détection de la culture.**

Forte recommandation, niveau de preuve élevé)

2:Un cas de tuberculose confirmé bactériologiquement est un cas dont l'échantillon biologique est positif à la microscopie de frottis, à la culture ou au WRD (tel que le test Xpert MTB/RIF). Tous ces cas doivent être notifiés, que le traitement antituberculeux ait débuté ou non.

3-Chez les personnes présentant des signes et symptômes de méningite tuberculeuse

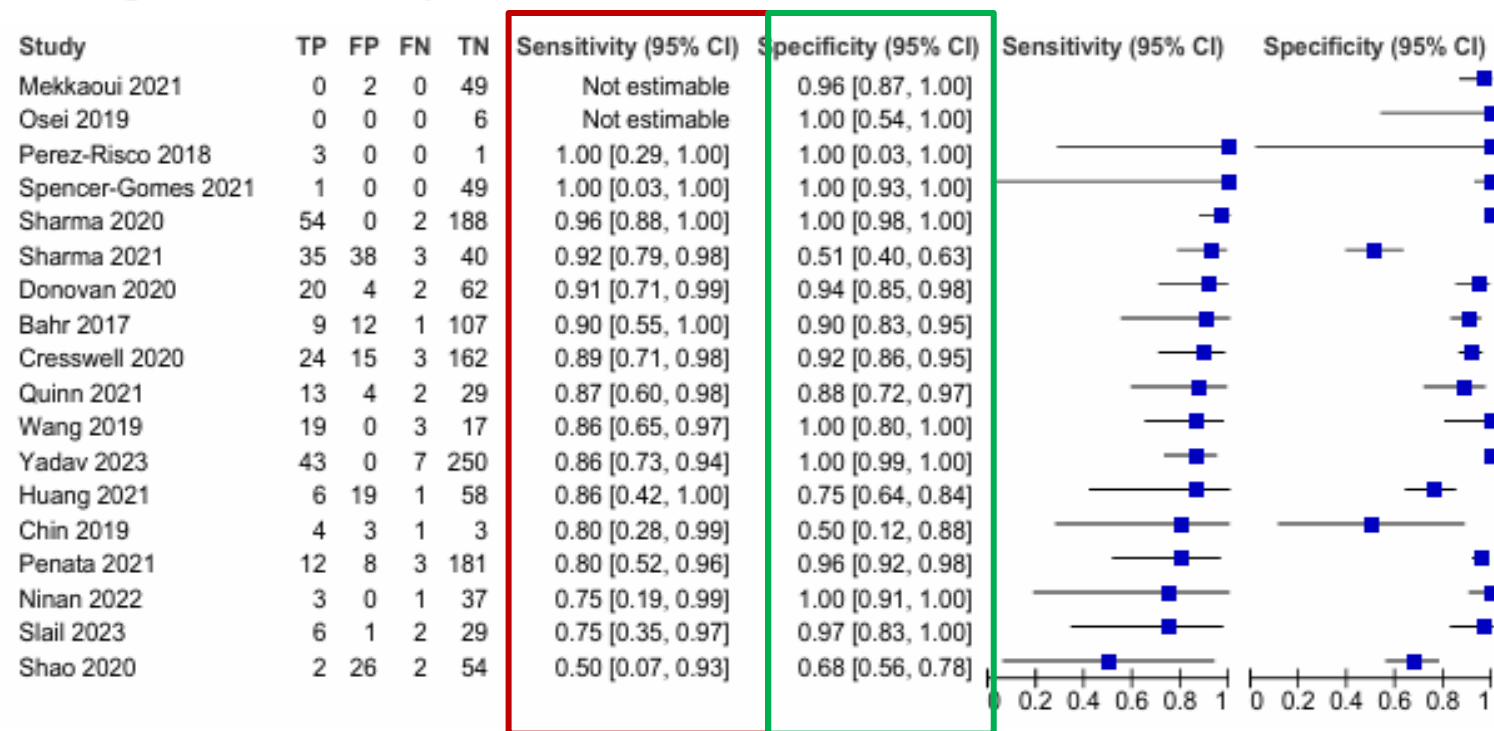
Adulte – enfant ,PVVIH

Dans la mesure du possible:

- une culture peut être réalisée + test NAAT (Xpert ou Truenat) afin
- de maximiser les chances de diagnostic et de détection de la TB-MR méningite tuberculeuse, plutôt que l'examen microscopique des frottis ou la culture.

(Forte recommandation, certitude modérée des preuves)

Fig. 2.1.3. Forest plot of LC-aNAAT sensitivity and specificity for detection of TB meningitis in cerebrospinal fluid and MRS^a



16 Xpert Ultra studies (1684 participants);
the certainty of evidence was high for
sensitivity and moderate for specificity

CI: confidence interval; CSF: cerebrospinal fluid; FN: false negative; FP: false positive; LC-aNAAT: low-complexity automated nucleic acid amplification test; MRS: microbiological reference standard; TB: tuberculosis; TN: true negative; TP: true positive.

4-Chez les personnes présentant des signes et symptômes de tuberculose extra pulmonaire

NEW

Adulte – enfant ,PVVIH

- Les tests d'amplification des acides nucléiques automatisés de faible complexité :

- XpertMTB/RIF et Ultra
- Truenat MTB plus

Culture + TEST NAAT (Xpert OU Truenat) pour maximiser les chances de Détection de la tuberculose résistante (TB-R)

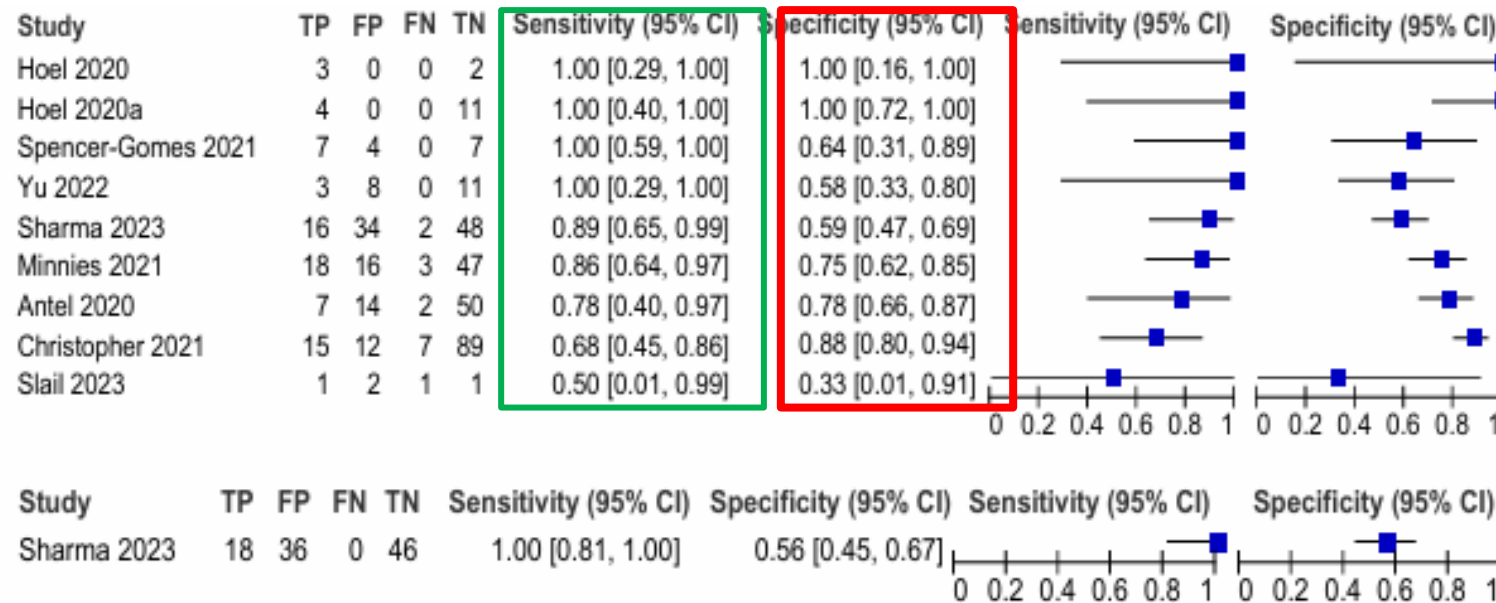
- Aspiration de tissu ganglionnaire,
- Le tissu pleural, le liquide pleural, le liquide synovial, le liquide péritonéal doivent être analysés en plus de l'examen de des frottis.

Forte recommandation : faible certitude des preuves pour le liquide synovial et le liquide péricardique ; très faible certitude des preuves pour l'aspiration de tissu ganglionnaire, le tissu pleural, le liquide pleural et le liquide péritonéal)

DC de la tuberculose ganglionnaire dans le liquide ganglionnaire

Sensibilité 85,3 % (IC à 95 % : 73,4–92,4)
 Spécificité 74,1 % (IC à 95 % : 63,5–82,5
 du Xpert Ultra (9 études 445 participants)

Fig. 2.1.4. LC-aNAAT sensitivity and specificity for detection of lymph node TB in lymph node aspirate and MRS^a



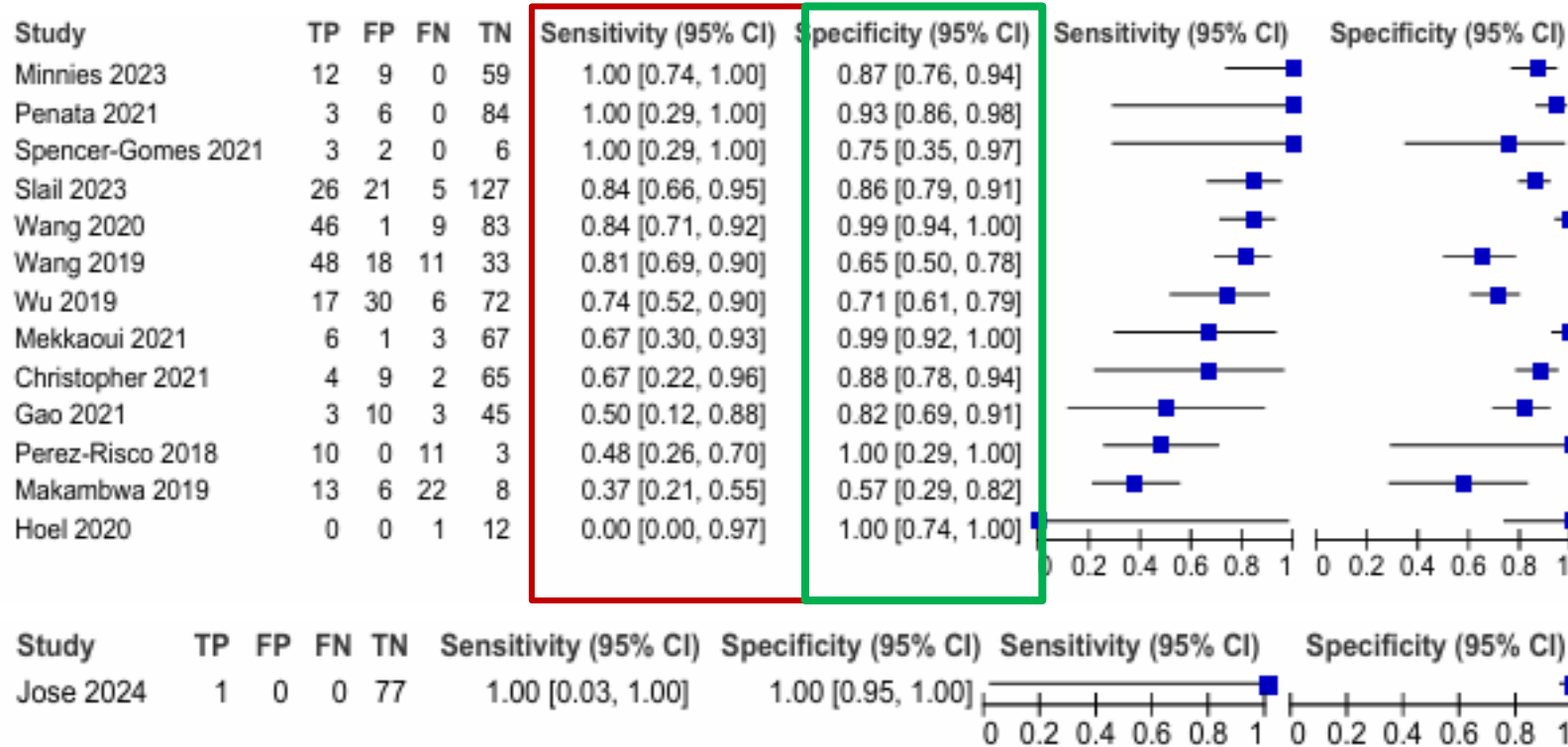
Adultes et les adolescents présentant des signes et symptômes de tuberculose ganglionnaire).

CI: confidence interval; FN: false negative; FP: false positive; LC-aNAAT: low-complexity automated nucleic acid amplification test; LN: lymph node; MRS: microbiological reference standard; TB: tuberculosis; TN: true negative; TP: true positive.

^a Studies are sorted by decreasing sensitivity.

Le niveau de preuve était faible pour la sensibilité et très faible pour la spécificité

Fig. 2.1.6. LC-aNAAT sensitivity and specificity for detection of pleural TB in pleural fluid and MRS^a



Xpert ULTRA

13 Xpert Ultra studies
(1041 participants)

sensitivity :74.0% (95% CI: 60.8–83.9)
specificity 88.1% (95% CI: 78.8–93.6)

Truenat

CI: confidence interval; FN: false negative; FP: false positive; LC-aNAAT: low-complexity automated nucleic acid amplification test; MRS: microbiological reference standard; TB: tuberculosis; TN: true negative; TP: true positive.

^a Studies are sorted by decreasing sensitivity.

Forte recommandation : faible certitude des preuves



PVVIH

7- Pour les adultes et les adolescents vivant avec le VIH, présentant des signes ou des symptômes de tuberculose dont le **dépistage est positif**, qui sont gravement malades ou qui présentent une infection à VIH avancée

NEW

échantillons respiratoires

- XpertMTB/RIF et Xpert MTB/RIF ultra
- Truenat MTB plus et MTB RIF-Dx

les urines

Détection de l'antigène LAM
(lipoarabinomannane)

Forte recommandation, faible certitude des preuves)



PVVIH

9-Chez les enfants infectés par le VIH présentant des signes ou des symptômes ou un dépistage positif à la tuberculose pulmonaire

NEW

- Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra tests
- Truenat™ MTBplus et Truenat –MTB-RIF DX

Détection de l'antigène LAM
(lipoarabinomannane)

Echantillons respiratoires et fécaux



Echantillon d'urines

Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve)



8-Chez les enfants séronégatifs ou dont le statut sérologique est inconnu, présentant des signes ou des symptômes de tuberculose pulmonaire ou présentant un résultat positif au dépistage

NEW

- Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra tests
- Truenat™ MTBplus et Truenat –MTB-RIF DX

échantillons respiratoires et fécaux



- **Forte recommandation, faible niveau de preuve)**

[Diagnostic Test Accuracy Review]

Xpert MTB/RIF Ultra assay for tuberculosis disease and rifampicin resistance in children

Alexander W Kay¹, Tara Ness¹, Sabine E Verkuijl², Kerri Viney², Annemieke Brands², Tiziana Masini², Lucia González Fernández¹, Michael Eisenhut³, Anne K Detjen⁴, Anna M Mandalakas¹, Karen R Steingart^{5a}, Yemisi Takwoingi^{6a}

¹The Global Tuberculosis Program, Texas Children's Hospital, Section of Global and Immigrant Health, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA. ²Global TB Programme, World Health Organization, Geneva, Switzerland. ³Faediatic Department, Luton & Dunstable University Hospital NHS Foundation Trust, Luton, UK. ⁴Health Section, UNICEF, New York, New York, USA. ⁵Honorary Research Fellow, Department of Clinical Sciences, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, UK. ⁶Test Evaluation Research Group, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, UK

Xpert Ultra

- **sensitivity** verified by culture was: **56.1% (95% CI 39.1 to 71.7; 200 participants; moderate-certainty evidence)**,
- **specificity was 98.0% (95% CI 93.3 to 99.4; 1232 participants; high certainty-evidence).**

18-Chez les personnes atteintes d'une tuberculose pulmonaire résistante à la rifampicine confirmée bactériologiquement

- **Technologies de séquençage / NGS**
- échantillons respiratoires
- Mee de la résistance à l'isoniazide, aux fluoroquinolones, à la bédaquiline, au linézolide, à la clofazimine, au pyrazinamide, à l'éthambutol, à l'amikacine et à la streptomycine,
- plutôt qu'un test de sensibilité aux médicaments phénotypique basé sur la culture.

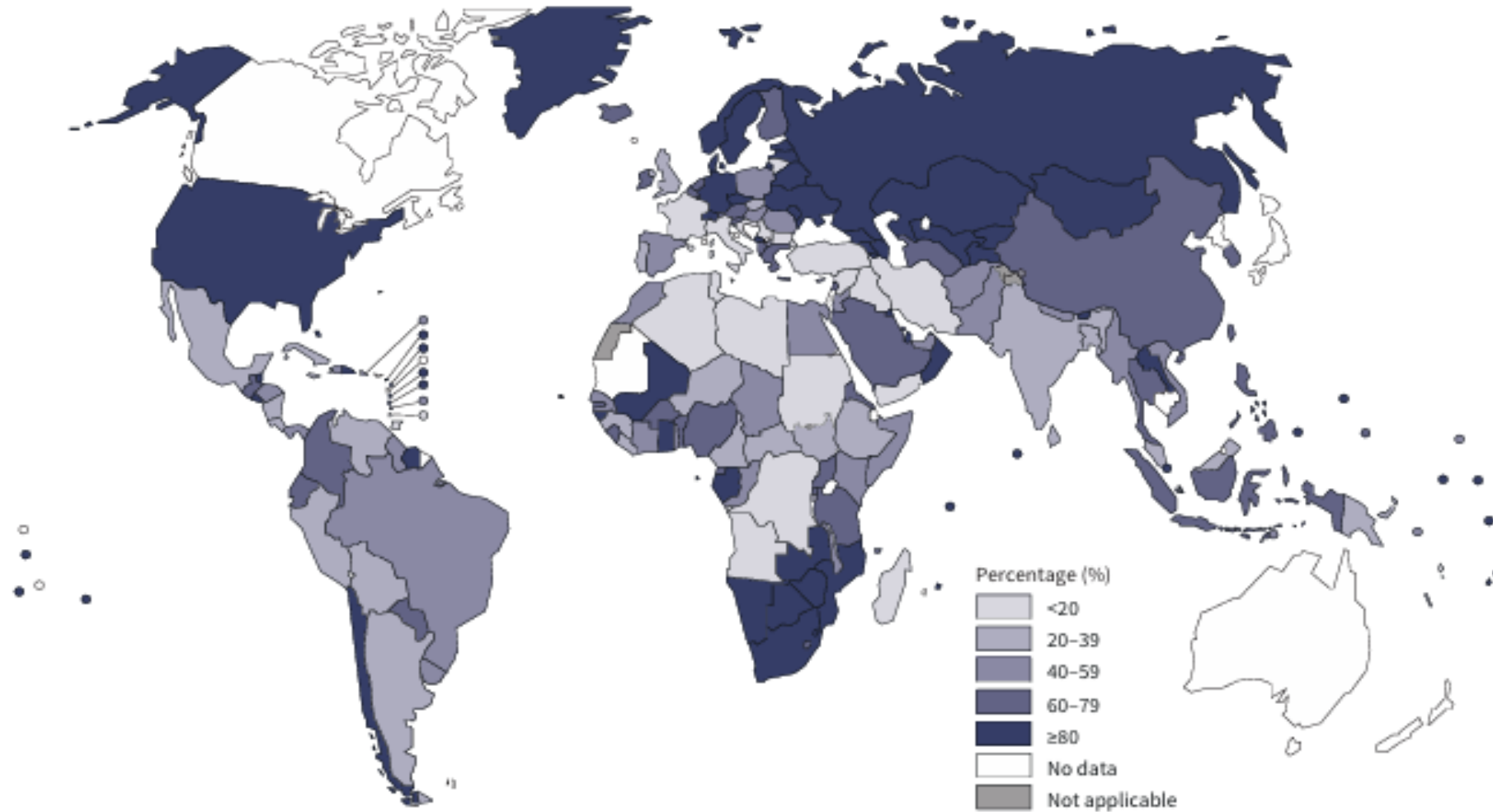
conditionnelle, certitude des preuves :

- **élevée [isoniazide, fluoroquinolones et pyrazinamide],**
- **modérée [éthambutol]**
- **faible [bédaquiline, linézolide, clofazimine et streptomycine]**
- **très faible [amikacine])**

EN CONCLUSION

- La tuberculose est un problème de santé publique mondiale.
- Les techniques préconisées par l'OMS sont très intéressantes mais pour de nombreux pays (PCR –NGS)
- Coût ++++ des automates , des réactifs reste élevé / FONDS
- Problème de l'approvisionnement en réactifs
- Problème de maintenance des équipements et du support technique

Percentage of people newly diagnosed with TB who were initially tested with a WHO-recommended rapid diagnostic test (WRD), by country, 2023



En conclusion

Technique de diagnostic de
Microscopie au NGS



clinicien



Patient



symptomatologie
Signes cliniques la radiologie ,
Tb pulmonaire ou extra
pulmonaire ,
PVVIH,
patient infecté par des souches
multirésistantes

Microbiologiste
Bio informaticien

