



Katia Delaval

Diagnostiquer la tuberculose en 2013

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime à 8,8 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose en 2012. Avec 1,4 million de décès par an, elle est la seconde cause de décès par maladie infectieuse dans le monde. Son contrôle constitue un défi mondial, et une des trois priorités affichées par l'OMS pour la période 2015-2025.

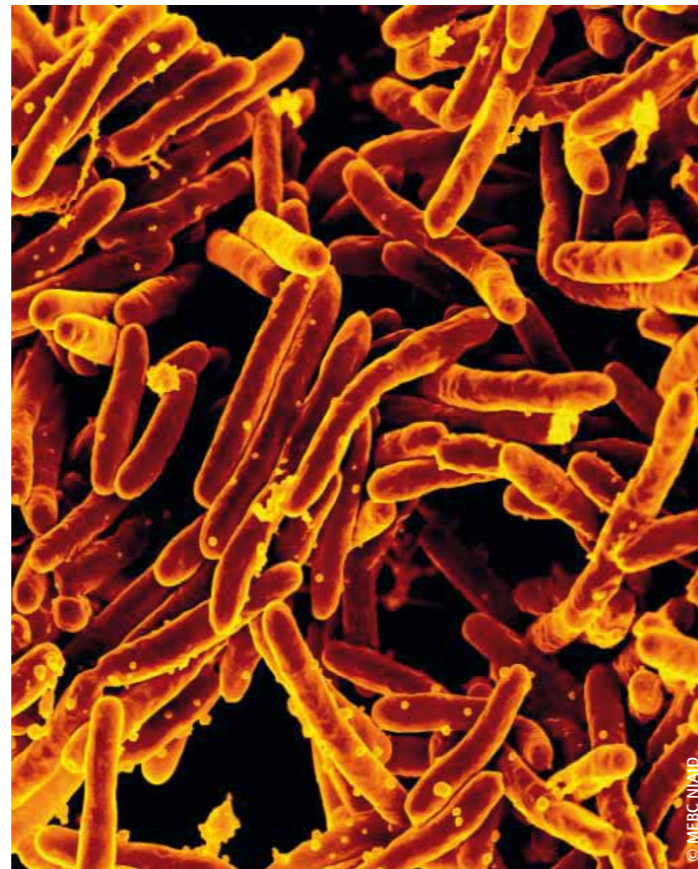
Quels que soient le pays et sa situation économique, le biologiste joue un rôle central dans le diagnostic de cette maladie. « *Seule l'identification bactériologique du bacille en cause - le plus souvent Mycobacterium tuberculosis - permet de confirmer le diagnostic de la tuberculose* », souligne Véronique Vincent, de la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU) de l'Institut Pasteur.

Le frottis et la culture, encore d'actualité

Pour diagnostiquer la tuberculose, de nombreux pays ont toujours recours à l'examen microscopique des frottis d'expectoration avec coloration spécifique de Ziehl-Neelsen (ou ses variantes) qui se base sur la propriété d'acido-alcool-résistance des mycobactéries. « *La vaste majorité des patients dans le monde est diagnostiquée avec cet examen* », rapporte Véronique Vincent. Depuis 2007, l'OMS recommande, pour les pays à forte endémie et disposant d'un système de contrôle qualité externe fonctionnel (c'est-à-dire de bonne qualité et régulier), de poser le diagnostic de tuberculose si au moins un frottis est positif parmi les deux prélèvements effectués. Cet examen présente l'avantage d'être rapide (quelques heures),

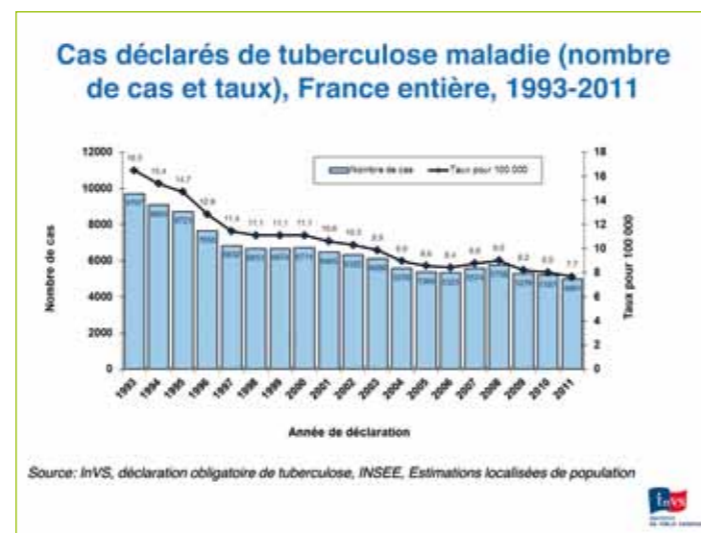
peu onéreux, facile à maîtriser et il ne nécessite que peu d'aménagements. Il peut donc être mis en place dans les centres de soin de proximité. Toutefois, cette technique est peu sensible, « *la détection n'étant complètement fiable qu'à partir de 100 000 bacilles/mL* », rappelle la scientifique. Le manque de sensibilité est un problème particulièrement aigu dans le cas des patients séropositifs au VIH, le plus souvent porteurs d'une tuberculose paucibacillaire. Par ailleurs, l'examen microscopique ne permet pas d'avoir d'information sur la sensibilité du bacille aux antibiotiques.

Il faut donc par la suite procéder à la mise en culture des prélèvements et à des tests de résistance par antibio-



Mycobacterium tuberculosis est le bacille le plus souvent impliqué dans la tuberculose.

grammes, un processus de plusieurs semaines avec les méthodes bactériologiques conventionnelles. Ces méthodes phénotypiques nécessitent des locaux confinés et équipés de façon adéquate, et un personnel bien formé, afin d'éviter la dissémination des germes. L'OMS estime qu'il faut au moins un laboratoire de culture pour couvrir une population de 0,5 à 1 million d'habitants.



Pour tester la résistance des bacilles aux antibiotiques de première intention, c'est-à-dire à l'isoniazide et à la rifampicine, l'OMS recommande soit l'usage de culture en milieu liquide soit, depuis 2008, l'hybridation inverse sur bandelettes réalisée par PCR. Cette dernière méthode, qui permet de diagnostiquer une tuberculose multirésistante (MTBR) en moins de 48 heures, ne peut toutefois être utilisée que sur les prélèvements à frottis microscopique positifs, et doit être confirmée par les techniques classiques de culture et de test de résistance aux antibiotiques, si l'hybridation est positive. Par ailleurs, elle nécessite un agencement du laboratoire en trois pièces séparées, adapté à la prévention des risques de contamination par produits d'amplification.

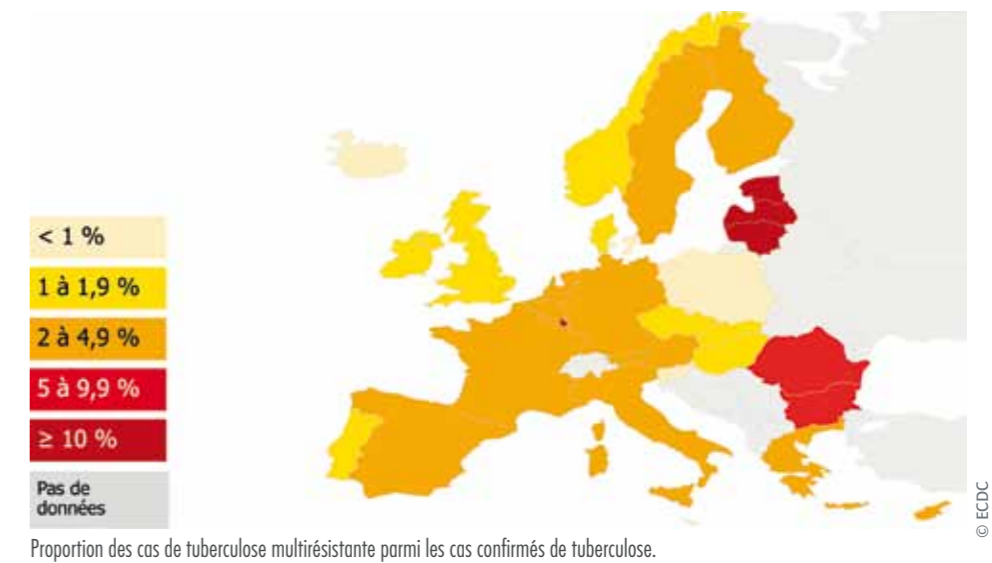
Dans le cas de tuberculose ultrarésistante, les méthodes conventionnelles de culture et de test de résistance restent les seules recommandées par l'OMS.

Un test de diagnostic rapide de multirésistance

Depuis décembre 2010, l'OMS recommande l'usage du test GenXpert MTB/RIF, de la société Cepheid, pour le diagnostic initial des personnes séropositives ou lorsqu'une forme multirésistante est suspectée. Entièrement automatisé, ce test moléculaire fournit les résultats en moins de deux heures. À partir d'une expectoration, il détecte simultanément le bacille et la résistance à la rifampicine, marqueur de la MTBR.

« *Il consiste en une PCR en temps réel, semi-nichée, combinant dans une cartouche unique, traitement de l'échantillon, détection des cibles (c'est-à-dire différents fragments du gène rpoB) et amplification enzymatique*, détaille Véronique Vincent. Cela permet de limiter les manipulations du prélèvement et donc les risques pour le manipulateur. Le test peut ainsi être utilisé même en l'absence de pièce confinée et ne requiert pas de formation sophistiquée du personnel. Sa sensibilité est proche de 100 % si l'échantillon est positif au frottis, et de 50 à 85 % pour les frottis négatifs, c'est-à-dire équivalente à celle des techniques classiques de culture », souligne-t-elle.

Cette technologie nécessite la plateforme GenXpert de la société Cepheid



et son coût (automate et consommables) peut constituer un frein à son développement. Elle est en cours d'implémentation par l'OMS dans les laboratoires de pays où la tuberculose est endémique. Selon les données de cette organisation, son déploiement pourrait permettre un triplement du nombre de diagnostics des cas de tuberculose résistante.

Des situations épidémiologiques et financières contrastées

Dans de nombreux pays, les capacités diagnostiques limitées constituent un frein important à une réponse thérapeutique et épidémiologique efficace face aux deux défis

principaux liés à cette pathologie : la tuberculose multirésistante – due à des bacilles résistants aux antibiotiques de première intention – et la tuberculose associée à une infection par le VIH. L'OMS estime que seuls 7 % des cas de MTBR sont diagnostiqués.

La plupart des cas de tuberculose se concentre en Afrique (30 %) et en Asie (55 %), et l'Inde et la Chine en comptent, à elles seules, 35 %. La tuberculose multirésistante représente près de 0,5 million de cas chaque année, dont 60 % environ dans seulement trois pays : l'Inde, la Chine et la Fédération de Russie. Du fait d'un traitement inadapté ou mal suivi, quelques 40 000 nouveaux cas chaque année seraient ultrarésistants, c'est-à-dire résistants aux fluoroquinolones et à un aminoside, en plus d'être résistants à l'isoniazide et à la rifampicine. ■

La tuberculose en France : rare, mais sous haute surveillance

Comme la plupart des pays d'Europe de l'Ouest, la France est aujourd'hui un pays considéré comme à faible incidence de tuberculose : elle est estimée à 8,1 cas pour 100 000 habitants en 2010, selon l'Institut national de veille sanitaire (InVS) et continue de diminuer.

Il existe un réseau de surveillance épidémiologique de la tuberculose au niveau européen, the *European Tuberculosis Surveillance Network*, couvrant les 53 pays de cette zone et sous l'égide de l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) et de l'OMS/Europe. Né en 2008, il a pris le relais de la surveillance qui était assurée depuis 1996 par l'InVS au niveau européen.

En France, le CNR des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux, à Paris, assure la surveillance de la tuberculose multirésistante, avec l'aide d'un réseau de 310 laboratoires de microbiologie qui prennent en charge les tests de sensibilité aux antituberculeux des mycobactéries (réseau Azay-mycobactéries). L'InVS reste en charge de la surveillance épidémiologique de la maladie, dont la déclaration est obligatoire.

Source : InVS et ECDC