

GUIDE DE L'ACTIVISTE TUBERCULOSE

OUTILS DIAGNOSTIQUES

Juillet 2020

Ecrit par: David Branigan - Relecture par: Patrick Agbassi, Stijn Deborggraeve, Mikashmi Kohli, Blessina Kumar, Lynette Mabote, Emily MacLean, Albert Makone, Lindsay McKenna, Madhukar Pai, and Alexandra Zimmer - Traduction: Khaoula Hajarabi

INTRODUCTION

Le diagnostic de la tuberculose (TB) est une étape essentielle pour garantir que toutes les personnes atteintes reçoivent un traitement efficace et soient, à terme, guéries de cette maladie mortelle. Bien qu'aucun test de diagnostic de la tuberculose ne soit parfait, les technologies et les outils utilisés pour diagnostiquer cette maladie continuent de s'améliorer en raison des investissements dans la recherche et le développement sur la TB, ce qui les rend plus précis, plus simples et plus appropriés pour une utilisation aux **points de service**. Les évolutions des outils diagnostiques sont accompagnées de changement des recommandations et des orientations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur l'usage optimal de ces outils dans les programmes nationaux. Le guide suivant passe en revue les outils de diagnostic de la tuberculose actuels et à venir et détaille les dernières orientations de l'OMS sur l'utilisation de ces outils.

Toutes les personnes exposées au risque de tuberculose ont droit à un test de diagnostic de la TB répondant à la meilleure norme de soin. En 2020, le Comité des droits économiques, sociaux et culturels des Nations unies (CESCR) a publié un commentaire général sur le droit de tous les peuples aux bénéfices du progrès scientifique ainsi qu'à ses applications diverses. Dans ce commentaire, le CESCR a expliqué qu'un des éléments essentiels de ce droit est la "qualité", qu'il définit comme "les connaissances scientifiques les plus poussées, les plus récentes, les plus largement acceptées et les plus vérifiables qui existent à un moment donné, d'après les normes généralement admises par la communauté scientifique". L'OMS est le principal organe chargé de déterminer la qualité des outils de diagnostic de la tuberculose et de fournir des recommandations et des orientations politiques détaillées sur l'utilisation et la mise en œuvre optimales de ces outils. Dans ce cadre, l'OMS tient une liste des dispositifs de diagnostic in vitro essentiels (LDE) que l'organisation recommande aux pays à prioriser et mettre en œuvre. Pourtant, de nombreux pays n'ont pas réussi à développer et à mettre en œuvre pleinement les tests de diagnostic de la tuberculose conformément aux orientations de l'OMS et à la LDE, manquant ainsi à leurs obligations en matière de droits humains dans le cadre du droit à la santé et du **droit de bénéficier du progrès scientifique**.

Le cheminement diagnostique TB est le point d'entrée par lequel les personnes atteintes de tuberculose accèdent à la **cascade de soins TB**. Dans des circonstances optimales, les communautés touchées par la tuberculose se voient régulièrement proposer un dépistage et un test de dépistage de la tuberculose, suivis, selon le cas, d'un **traitement préventif de la tuberculose (TPT)**. (Voir la figure 1 : La meilleure norme de soins pour le diagnostic de la tuberculose). La réalité est, cependant, pour de nombreuses personnes, de n'accéder au soins qu'après avoir développé des symptômes de tuberculose active, et elles sont souvent stigmatisées au passage. Parmi celles qui sont diagnostiquées, beaucoup ne reçoivent pas les tests de sensibilité aux médicaments nécessaires pour déterminer les schémas de traitement optimaux. Par ailleurs, les taux d'initiation de la thérapie préventive contre la tuberculose (TPT) restent faibles chez les personnes à haut risque, ce qui les expose au risque de développer une **TB active**.

POINTS DE SERVICE (POC): il s'agit du lieu où se rend une personne pour les soins d'une maladie ou condition de santé. En anglais, point-of-care

DROIT DE BÉNÉFICIER DU PROGRÈS SCIENTIFIQUE: le droit de toutes et tous de bénéficier du progrès scientifique et de ses applications est inscrit à l'article 15 du Pacte international relative aux droits économiques, sociaux et culturels

CASCADE DE SOINS TB: il s'agit de l'ensemble du cheminement de soin de la TB, dont le diagnostic, le traitement et la guérison

TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA TB (TPT): traitement pris ayant une infection TB pour prévenir la progression de vers la TB active ; le TPT est aussi parfois administré pour protéger les personnes non infectées mais exposées au risque d'exposition et d'infection TB

Figure 1: La meilleure norme de soin pour le diagnostic TB

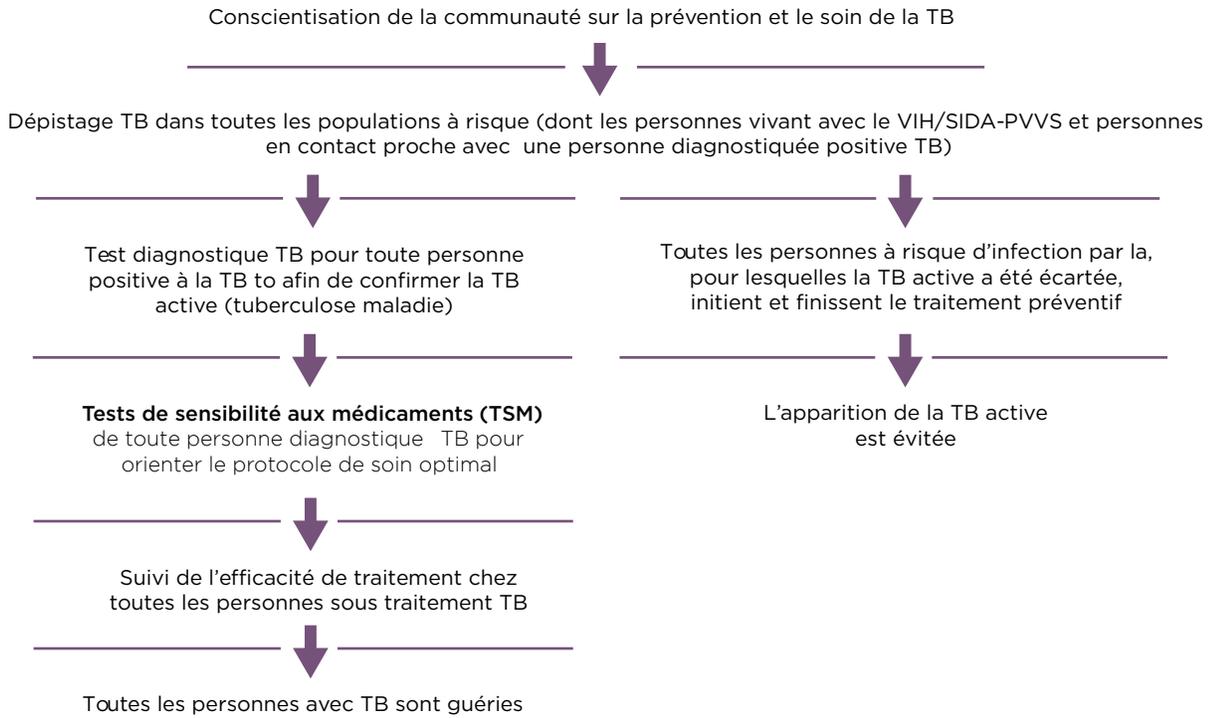
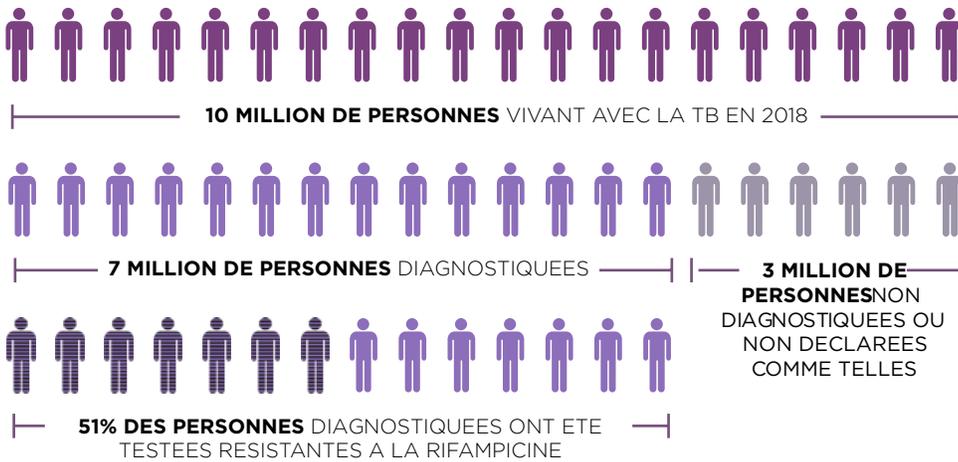


Figure 2: Situation générale de la TB en 2018

DIAGNOSTICS TB



TB ACTIVE: TB qui se reproduit activement dans le corps, cause des dommages sur les tissus qui rendent les gens malades, et peut se transmettre d'une personne à l'autre

TESTS DE SENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS (TSM): tests utilisés pour déterminer la résistance au traitement de la TB

INFECTION TB: infection causée par la Mycobacterium tuberculosis, parfois appelée infection tuberculeuse latente (ITL)

MORTALITE DE LA TUBERCULOSE



Ces échecs majeurs du dépistage et du diagnostic de la TB contribuent à des taux globalement élevés de TB active, à la poursuite de la transmission de la TB dans les communautés, au développement d'une résistance accrue aux médicaments antituberculeux et à des souffrances et des décès évitables dus à la TB. En 2018, 10 millions de personnes ont développé une TB active dans le monde. Sur ce nombre, seulement 7 millions de personnes ont été officiellement diagnostiquées, ce qui laisse un écart de 3 millions de personnes avec TB - 30 % - qui n'ont pas été diagnostiquées ou qui n'ont pas été déclarées comme telles. Seule la moitié environ des personnes chez qui la tuberculose a été diagnostiquée ont eu accès à des tests de sensibilité aux médicaments pour détecter la résistance à la rifampicine, un puissant médicament contre la tuberculose qui, avec l'isoniazide, constitue la pierre angulaire du traitement de première intention contre la tuberculose. Toujours en 2018, on estime que 1,45 million de personnes, dont 250 000 personnes atteintes du VIH/sida, ont succombé à la tuberculose, une maladie que l'on peut prévenir et guérir.

Afin d'atteindre la meilleure norme de soin pour le diagnostic TB, les programmes nationaux de lutte contre la TB doivent mettre en œuvre des outils diagnostiques TB conformément aux recommandations de l'OMS. Cependant, des obstacles majeurs s'opposent à ce que cette norme de soins devienne une réalité pour toutes les personnes atteintes de tuberculose. Il s'agit notamment du prix élevé de nombreux outils de diagnostic TB, de la lenteur de l'adoption par les pays des outils recommandés par l'OMS, de l'insuffisance du financement des bailleurs de fonds et des pays pour introduire, développer et mettre en œuvre ces outils de diagnostic de la tuberculose en usage courant, de l'inefficacité des systèmes de santé et des coûts catastrophiques liés au diagnostic pour les personnes atteintes de tuberculose. Ces obstacles doivent être levés si le monde veut atteindre la meilleure norme de soin pour les tests diagnostiques TB et combler le fossé du diagnostic de la tuberculose.

Nous avons rédigé ce guide pour appuyer le plaidoyer national et international des activistes en faveur de l'accès aux tests de diagnostic TB aux meilleures normes de soins pour toutes les personnes exposées au risque de tuberculose. Ce guide présente en détail les dernières recommandations de l'OMS qui sous-tendent ces normes de soins, ainsi que l'ensemble des outils de diagnostic TB disponibles et leur usage optimal dans les programmes nationaux, notamment parmi les populations spécifiques telles que les enfants, les personnes atteintes de tuberculose extrapulmonaire et les personnes vivant avec le VIH/sida (PVVS). L'organisation du guide suit généralement le cheminement du diagnostic de la tuberculose. Il commence par un examen des outils utilisés pour diagnostiquer la tuberculose active, qui comprennent (1) des outils de dépistage pour déterminer qui doit être testé pour la tuberculose, (2) des outils de diagnostic pour **confirmer microbiologiquement** la présence de la tuberculose, (3) des tests de sensibilité aux médicaments pour identifier la résistance aux médicaments contre la tuberculose, et (4) les outils permettant de contrôler l'efficacité du traitement contre la tuberculose. Il passe ensuite en revue les outils de diagnostic de la tuberculose, aborde les principales considérations d'accès pour réaliser le droit de bénéficier du progrès scientifique pour le diagnostic TB, et détaille les moyens par lesquels les activistes peuvent agir pour garantir que toutes les personnes exposées au risque de tuberculose reçoivent des tests de diagnostic de qualité.

**CONFIRMATION
MICROBIOLOGIQUE:**
détection de la présence
physique de la bactérie TB
dans un échantillon donné

TABLE DES MATIERES

1. DIAGNOSTIQUER LA TB ACTIVE

- 1.1. Déterminer qui tester: recherche des contacts et dépistages des groupes à hauts risques
 - 1.1.1. Dépistage des symptômes
 - 1.1.2. Radiographies du thorax
- 1.2. Confirmation microbiologique de la TB active et tests de sensibilité aux médicaments (TSM)
 - 1.2.1. Tests moléculaires rapides pour la TB et la résistance à la rifampicine
 - a. Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra
 - b. Truenat MTB, MTB Plus, et MTB-RIF Dx
 - 1.2.2. Amplification isothermique à médiation par boucle (LAMP TB)
 - 1.2.3. Les tests urinaires LAM pour soutenir la rapidité du diagnostic TB chez les PVVS
 - a. Détermine TB LAM Ag
 - b. SILVAMP TB LAM
 - 1.2.4. Tests de sensibilité aux médicaments (TSM)
 - a. Tests moléculaires rapides
 - b. Tests moléculaires à haut débit
 - c. Tests de sondes linéaires (line probe assays, LPA)
 - d. Culture liquide
- 1.3. Suivi du traitement
 - 1.3.1. Microscopie de frottis et cultures

2. DIAGNOSTIQUER L'INFECTION TB

- 2.1. Test cutané à la tuberculine (TCT)
- 2.2. Tests de détection d'interféron-gamma (IGRA)

3. RENDRE EFFECTIF LE DROIT AU PROGRÈS SCIENTIFIQUE POUR LES TESTS DIAGNOSTIQUES TB

- 3.1. Des prix équitables pour les outils diagnostiques TB
- 3.2. Adoption et mise en œuvre par les pays d'outils de diagnostic de qualité pour la tuberculose
- 3.3. L'accès à de nouveaux et meilleurs outils de diagnostics TB

4. AGIR: DEMANDER DE LA REDEVABILITÉ ET L'ACTION

TABLEAUX:

Tableau 1: Outils de dépistage

Tableau 2: Comparaison des outils de détection assistée par ordinateur (CAD)

Tableau 3: Tests moléculaires rapides

Tableau 4: Tests d'amplification isothermique à médiation par boucle (LAMP TB)

Tableau 5: Tests LAM

Tableau 6: Tests de sensibilité aux médicaments

Tableau 7: Tests pour le suivi du traitement

Tableau 8: Tests pour l'infection TB

BOXES:

Box 1: Normes de référence pour la mesure de la précision des tests de diagnostic TB

Box 2: Limites des diagnostics TB existants, caractéristiques des nouveaux outils dont nous avons besoin

Box 3: Alternatives à la microscopie de frottis comme test diagnostique initial TB

Box 4: Diagnostic de la tuberculose chez les populations spécifiques

Box 5: La sensibilité et spécificité des tests Xpert chez les personnes avec une TB extrapulmonaire et les enfants

Box 6: Le séquençage de nouvelle génération - le futur du TSM?

Box 7: Tests diagnostiques TB dans le contexte de la COVID-19

Box 8: Campagne "Time for \$5"

FIGURES:

Figure 1: La meilleure norme de soin pour le diagnostic TB

Figure 2: Situation générale de la TB en 2018

Figure 3: Recherche active vs recherche passive de cas

Figure 4: Dix ans de tests moléculaires rapides

Figure 5: Amplification en chaîne par polymérase (PCR)

Figure 6: Flux de traitement: GeneXpert versus Truenat

Figure 7: Détecter le LAM dans l'urine

Figure 8: Détecter la résistance aux médicaments en utilisant les tests de sondes linéaires

Figure 9: Déroulement du test cutané à la tuberculine

1. DIAGNOSTIQUER LA TB ACTIVE

Les étapes du diagnostic de la tuberculose active comprennent d'abord la détermination des personnes à tester, puis la réalisation d'un test de diagnostic capable de confirmer microbiologiquement la présence de bactéries tuberculeuses dans des échantillons tels que les **expectorations** pulmonaires, les échantillons extrapulmonaires d'autres parties du corps, l'urine ou les selles. L'OMS recommande que les personnes dont les symptômes de la tuberculose sont positifs fassent également l'objet d'un dépistage du VIH et reçoivent une radiographie du thorax comme deuxième test de dépistage, et que celles dont la radio est anormale et suggère la présence de la tuberculose fassent l'objet d'une évaluation plus poussée à l'aide d'un test de diagnostic TB. L'OMS recommande d'utiliser des **tests moléculaires rapides** comme premier test de diagnostic de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine. Si un échantillon s'avère positif pour la résistance à la rifampicine, les professionnelles de la santé doivent effectuer des tests complets de sensibilité aux autres médicaments de première et de deuxième ligne afin de déterminer les schémas thérapeutiques optimaux.

BOX 1: NORMES DE RÉFÉRENCE POUR LA MESURE DE LA PRÉCISION DES TESTS DE DIAGNOSTIC TB

La culture liquide est le test le plus sensible et le plus spécifique pour diagnostiquer la tuberculose active, ou "l'étalon-or" des tests de diagnostic de la tuberculose.

En tant que telle, la culture liquide est couramment utilisée comme **étalon de référence microbiologique** pour la plupart des études de précision des tests, établissant la référence par rapport à laquelle les performances d'autres tests peuvent être comparées. Mais même la culture liquide n'est pas parfaitement précise et, dans certains cas, elle n'est pas capable de détecter la tuberculose active, même en présence de bactéries tuberculeuses. C'est notamment le cas de nombreux enfants et personnes vivant avec le VIH/sida, qui ont souvent de petites quantités de bactéries tuberculeuses dans le corps, appelées **tuberculose paucibacillaire**, ou de la **tuberculose disséminée** dans le corps. Comme les normes de référence microbiologique sont moins performantes chez les enfants et les personnes vivant avec le VIH/sida, une **norme de référence composite (CRS)** - comprenant une culture liquide, une évaluation clinique des symptômes de la tuberculose et, dans certains cas, des radiographies pulmonaires - peut également être utilisée pour mesurer la précision des tests dans ces populations.

EXPECTORATION: un mélange de salive et de mucus expulsé des poumons

TESTS MOLECULAIRES RAPIDES: tests diagnostiques qui détectent rapidement l'ADN de la bactérie TB et/ou TB DNA les mutations d'ADN de TB associées à la résistance à certains médicaments.

SENSIBILITE : mesure la proportion de personnes malades chez lesquelles un test identifie correctement la présence d'une maladie

SPECIFICITE: mesure la proportion de personnes saines chez lesquelles un test identifie correctement l'absence de maladie

ÉTALON MICROBIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE (EN ANGLAIS, MICROBIOLOGICAL REFERENCE

STANDARD, MRS):

norme de précision établie par un test très sensible et spécifique utilisé pour confirmer microbiologiquement la présence de la tuberculose, par rapport à laquelle la précision d'autres tests peut être comparée

TB PAUCIBACILLAIRE: forme de TB causée par de toutes petites quantités de la bactérie ; commune chez les PVVS et les enfants

TB DISSEMINÉE: active TB active où la bactérie est disséminée à travers le corps, commune chez les PVVS

NORME DE RÉFÉRENCE COMPOSITE (EN ANGLAIS, COMPOSITE REFERENCE STANDARD, CRS): une norme de précision qui inclut les étalons microbiologiques standard de référence plus une évaluation clinique des symptômes TB et, dans certains cas, des radiographies thorax, qui peuvent être utilisées lorsque le MRS seul est insuffisant (par ex, pour les PVVS et les enfants), et contre laquelle la précision des autres tests peut être comparée

1.1 Déterminer qui tester: recherche des contacts et dépistages des groupes à hauts risques

Tableau 1: Outils de dépistage

Outil de dépistage	Sensibilité*	Spécificité*	Coût (USD)	Producteur	Recommandations OMS
Dépistage des symptômes	77% (n'importe quel symptôme de TB)	68% (n'importe quel symptôme de TB)	N/A	N/A	Les personnes positives aux symptômes TB devraient être dépistées pour le VIH et faire une radiographie du thorax comme second test de dépistage ¹¹
Radiographie du thorax (radio pulmonaire)	90% (suivant le dépistage positif d'un symptôme)	56% (suivant le dépistage positif d'un symptôme)	1 USD (radiographie numérique) ¹²	Multiples	Les personnes présentant une radio thoracique anormale suggérant la TB devraient accéder aux tests diagnostiques TB ¹³
CAD4TB	85-100%	23-69% ¹⁴	0.45 à 0.95 USD ¹⁵	Delft Imaging	L'OMS est censée examiner des systèmes de détection assistée par ordinateur (CAD) au second semestre 2020
qXR	71%	80% ¹⁶	0.40 (prix basé sur le volume le plus faible) ¹⁷	Qure.ai	

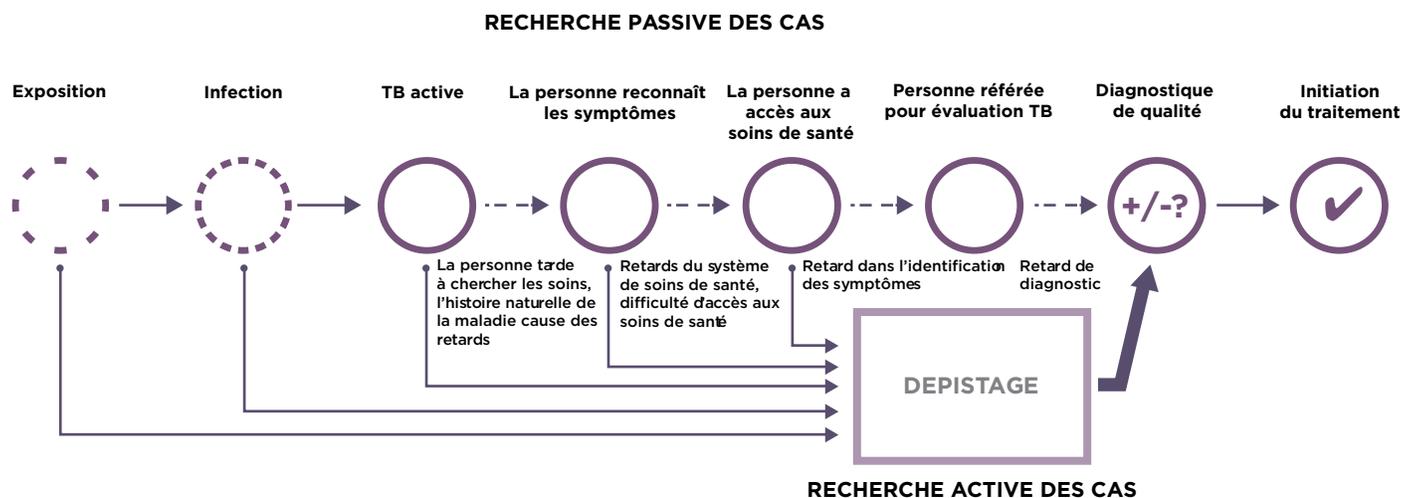
*étalon de référence microbiologique (MRS)

Il n'est pas nécessaire de tester tout le monde pour la tuberculose. La prévalence de la TB diffère selon la situation géographique et le groupe de population. L'OMS ne recommande pas un dépistage "indiscriminé" de tous les individus pour les signes et les symptômes de TB. L'OMS recommande plutôt un dépistage "systématique" des personnes vivant dans des pays où la prévalence ou la charge de morbidité de la tuberculose est élevée et de certaines populations à haut risque de tuberculose, y compris les contacts familiaux ou les personnes en contact étroit des personnes atteintes de tuberculose active, les personnes vivant avec le VIH/Sida, les personnes incarcérées, les personnes dans les centres de détention et les personnes ayant un accès limité aux services de santé, comme les personnes vivant dans les bidonvilles urbains et les personnes sans-abri.¹⁸ Les méthodes de dépistage de la TB recommandées par l'OMS comprennent le dépistage des symptômes pour évaluer les personnes qui présentent des signes de la maladie et des radiographies pour identifier toute anomalie pulmonaire qui pourrait suggérer la présence de la tuberculose. En combinaison, ces méthodes de dépistage ont une sensibilité élevée pour aider à exclure la tuberculose, mais une faible spécificité pour l'exclure, ce qui signifie qu'elles sont appropriées pour identifier à un niveau élevé de sensibilité les personnes qui peuvent avoir la tuberculose, mais ne peuvent pas différencier définitivement la tuberculose d'autres maladies ou affections. Les personnes dont le test de dépistage de la tuberculose est positif doivent donc subir d'autres tests de diagnostic.

Déterminer qui doit être testé pour la TB peut impliquer une recherche active ou passive des cas. La recherche active des cas permet de dépister systématiquement les personnes qui se trouvent dans des zones à forte prévalence ou qui sont à haut risque de TB. L'objectif est d'identifier les personnes atteintes à un stade précoce de la progression de la maladie afin qu'elles puissent rapidement initier un traitement, réduisant ainsi la transmission, ainsi que les souffrances et les décès dus à la maladie. La recherche active des cas comprend la **recherche des contacts** des ménages et d'autres contacts des proches des personnes chez qui la TB active a été diagnostiquée. La recherche passive de cas évalue les personnes pour la TB dans le cadre des soins de santé de routine ou lorsque des personnes se présentent pour soigner les symptômes de la TB. La recherche active de cas en plus de la recherche passive est préférable à la recherche passive seule, car les multiples obstacles que les personnes atteintes de tuberculose doivent surmonter avant d'avoir accès au diagnostic et aux soins de la tuberculose dans de nombreux contextes contribuent à de longs retards et à la poursuite de la progression et de la transmission de la maladie.¹⁹

RECHERCHE DES CONTACTS: identification des contacts des ménages et contacts des proches des personnes avec TB

Figure 3: Recherche active vs recherche passive de cas



Adapté de l'image OMS *Comparaison des cheminements de dépistage initiés par les patientEs et les professionnelLEs de la santé pour le diagnostic et le traitement de la TB*²⁰

1.1.1 Dépistage des symptômes

Le dépistage des symptômes implique une évaluation des signes présentés par une personne, suivie d'une évaluation clinique pour déterminer si les symptômes peuvent être indicatifs de la tuberculose. Les symptômes courants de la **tuberculose pulmonaire** comprennent : toux (quelle que soit sa durée), sueurs nocturnes, perte de poids, fièvre et crachats de sang (appelés **hémoptysie**).²¹ Les symptômes courants de la **tuberculose extrapulmonaire** comprennent les sueurs nocturnes, la perte de poids et la fièvre. En cas de dépistage positif des symptômes, les professionnels de la santé peuvent recommander une radiographie du thorax et/ou un test de diagnostic de la tuberculose.

1.1.2 Radiographies du thorax

Les radiographies du thorax, ou **imagerie radiographique**, produisent une image des structures internes des poumons qui permet aux professionnelLEs de la santé d'identifier toute anomalie pulmonaire pouvant suggérer la présence de la tuberculose. Sur les images de la radiographie pulmonaire, l'air dans les poumons apparaît comme un espace noir, et les anomalies pulmonaires - telles que les lésions causées par la tuberculose - apparaissent comme des ombres grises ou blanches. Comme ces anomalies peuvent également suggérer d'autres maladies telles que la pneumonie, des tests supplémentaires sont nécessaires. Chez les PVVS, pour lesquelles les anomalies pulmonaires dues à la tuberculose sont moins fréquentes, les radiographies du thorax sont moins sensibles pour détecter une éventuelle tuberculose. L'imagerie radiographique peut être sur film ou numérique, avec une préférence pour l'imagerie numérique en raison de la quantité plus faible de rayonnement nécessaire, d'un meilleur contrôle du contraste de l'image, de la suppression des films coûteux et de la compatibilité avec les **logiciels de détection assistée par ordinateur** (CAD, de l'anglais Computer Aided Detection). La CAD, qui utilise des algorithmes d'intelligence artificielle (IA) et des systèmes de deep-learning pour aider à identifier les anomalies pulmonaires sur les radio thoraciques, est particulièrement bénéfique pour une utilisation dans des environnements à faibles ressources où l'accès à des technicienNEs de radiographie formÉEs peut être limité. Toutefois, des conseils techniques sur l'utilisation de ces outils seront nécessaires, notamment en ce qui concerne la fixation du score seuil permettant de différencier les radiographies pulmonaires normales des radiographies anormales. L'OMS devrait revoir les technologies de CAD, notamment les logiciels CAD4TB et qXR, au second semestre 2020.

TB PULMONAIRE: TB qui touche les poumons

HEMOPTYSIE: toux de sang ou de mucus taché de sang provenant des poumons, qui survient généralement dans un stade avancé de l'évolution de la TB pulmonaire

TB EXTRAPULMONAIRE: TB qui touche des parties du corps autre que les poumons

IMAGERIE RADIOGRAPHIQUE: une technique d'imagerie qui projette de petites quantités de rayonnement à travers le corps pour produire une image de ses structures internes (par exemple, des rayons X)

DETECTION ASSISTÉE PAR ORDINATEUR (CAD, de l'anglais Computer Aided Detection): un logiciel informatique basé sur l'intelligence artificielle qui aide les professionnelLEs de la santé à détecter les anomalies pulmonaires sur les radiographies du thorax et à interpréter les résultats

Tableau 2: Comparaison des outils de détection assistée par ordinateur (CAD)²²

Outil CAD	Compagnie	Usage en ligne & hors-ligne*	Usage en lieux de soins de santé primaire	Temps de traitement par image	Prix par image (USD)
CAD4TB	Delft Imaging	Oui	Oui	<20 secondes	0.45 à 0.95 USD
DxTB	DeepTek	Oui	Oui	2 secondes	Prix basé sur le volume
InferRead DR Chest	InferVision	Oui	Oui	<5 secondes	Prix flexible
JF CXR-1	JF Healthcare	Oui	Oui	5 secondes	Prix basé sur le volume
Lunit INSIGHT CXR	Lunit	Oui	Oui	20 secondes	Prix basé sur le volume
qXR	Qure.ai	Oui	Oui	<1 minute	0.40 USD (prix basé sur le volume le plus faible) ²³
XrayAME	EPCON	Oui	Oui	20 secondes	Prix flexible

*L'utilisation en ligne nécessite une connectivité Internet. L'utilisation hors ligne nécessite l'achat d'un système séparé, qui peut coûter jusqu'à 6 000 USD, qui abrite le logiciel d'IA et les données comparatives des radiographies du thorax.

1.2 Confirmation microbiologique de la tuberculose active

Afin de diagnostiquer la tuberculose active, les tests doivent être suffisamment sensibles et spécifiques - avec un très faible pourcentage de résultats **faux négatifs** et **faux positifs** - et doivent pouvoir confirmer rapidement la présence microbiologique de la bactérie de la tuberculose dans les échantillons. Il existe plusieurs méthodes de confirmation microbiologique, qui suivent la typologie de base "voir les microbes", "cultiver les microbes" et "multiplier les microbes".

"Voir les microbes": La méthode la plus répandue pour diagnostiquer et confirmer microbiologiquement la tuberculose au cours de l'histoire a été la microscopie de frottis, dans laquelle les techniciens voient directement les bactéries de la tuberculose dans les échantillons à l'aide d'un microscope. La microscopie de frottis est une technologie centenaire qui n'est pas suffisamment sensible comme test de diagnostic de la tuberculose, puisqu'elle ne détecte la tuberculose que dans 50 % des échantillons d'expectorations contenant des bactéries tuberculeuses.²⁶ En raison de cette faible sensibilité, l'OMS ne recommande pas la microscopie de frottis comme test initial de diagnostic TB.

"Cultiver les microbes": La culture liquide - une autre méthode de confirmation microbiologique de la tuberculose - est le test de dépistage de la tuberculose le plus sensible et le plus spécifique et, à ce titre, c'est la "référence" pour le diagnostic de la tuberculose. Pour effectuer le test par culture liquide, les techniciens doivent cultiver la bactérie de la tuberculose afin de la détecter et les résultats de confirmation peuvent prendre environ deux à six semaines. La culture liquide n'est donc pas appropriée comme test initial de diagnostic de la tuberculose, car pendant qu'une personne attend les résultats, sa maladie continuera de progresser et peut se propager dans les foyers et les communautés.

"Multiplier les microbes": Les tests moléculaires rapides, en revanche, sont très sensibles et spécifiques pour détecter et confirmer microbiologiquement la TB et sont capables de produire des résultats en moins de deux heures. Ces tests multiplient rapidement les séquences d'ADN indiquant la présence de bactéries tuberculeuses, les amplifiant ainsi pour qu'elles puissent être détectées dans les échantillons. Les tests moléculaires rapides sont recommandés par l'OMS comme test initial de diagnostic TB pour toutes les personnes évaluées pour la tuberculose.

FAUX NEGATIF: résultat d'un test qui indique à tort l'absence d'une maladie ou condition de santé, alors que la maladie ou condition est bien présente

FAUX POSITIF: résultat d'un test qui indique à tort la présence d'une maladie ou condition de santé, alors que la maladie ou condition sont en réalité absentes

BOX 2: LIMITES DES DIAGNOSTICS TB EXISTANTS ; CARACTERISTIQUES DES NOUVEAUX OUTILS DONT NOUS AVONS BESOIN

Pour combler le fossé du diagnostic de la tuberculose, il faudra non seulement davantage de tests, mais aussi de meilleurs outils. Aucun test de diagnostic de la tuberculose disponible aujourd'hui n'est parfait, et beaucoup présentent d'importantes lacunes, telles que :

- Une précision insuffisante (sensibilité et spécificité) ;
- Un long délai pour obtenir des résultats (nécessitant de multiples visites dans les établissements de santé, qui contribue à la **perte de suivi** pour initier le traitement);
- L'analyse des échantillons effectuée en dehors des points de soins (nécessitant des systèmes de transport d'échantillons);
- La dépendance excessive aux échantillons d'expectorations (qui sont difficiles à produire pour les enfants et les PVVIH et ne conviennent pas à la tuberculose extrapulmonaire);
- L'utilisation d'**instruments** coûteux nécessitant une infrastructure importante (comme l'électricité et la climatisation constantes);
- Et le prix élevé des tests et des instruments (qui limite la capacité des pays à implémenter ces outils et les mettre à l'échelle).

Nous devons malgré cela utiliser les outils dont nous disposons de manière à maximiser leur efficacité, tout en faisant pression pour un accès et un prix plus abordables et en plaidant pour l'investissement dans la recherche et le développement (R&D) nécessaires pour produire des tests plus simples et plus précis qui peuvent être effectués plus près des points de service.

L'OMS, en collaboration avec la Fondation pour de nouveaux diagnostics innovants (FIND), a élaboré un ensemble de profils de produits cibles (en anglais, target product profile, TPP) pour guider la R&D de nouveaux outils de diagnostic de la tuberculose, qui répondent à de nombreuses lacunes des outils existants. Les TPPs définissent les archétypes d'outils nécessaires en fonction des différents **scenarii pour le diagnostic de la tuberculose**, ainsi que leurs caractéristiques idéales et le prix cible par test. Les TPP de l'OMS pour les nouveaux outils de diagnostic comprennent:

1. Un test rapide basé sur des **biomarqueurs** et non sur les expectorations pour détecter la tuberculose (prix cible : < 4 dollars US)
2. Test de **triage** ou d'orientation à base communautaire pour identifier les personnes atteintes d'une tuberculose présumée (prix cible: < 1 USD)
3. Test rapide à base d'expectorations pour détecter la tuberculose au niveau du **centre de microscopie** du système de soins de santé (prix cible: < 4 USD)
4. **Nouvelle génération de tests de sensibilité aux médicaments** dans les centres de microscopie (prix cible : < 10 dollars US)²⁴
5. Un test pour prédire la progression de l'infection à la tuberculose vers la maladie active (prix cible: < 5 dollars US)²⁵

PERTE DE SUIVI:

Lorsqu'une personne avec TB sort de la cascade de soins. L'ancien patient est alors désigné comme « perdu de vue »

INSTRUMENTS:

équipements spécialisés ou machines utilisés pour effectuer des tests diagnostiques complexes

SCENARII POUR LE DIAGNOSTIC TB:

scenarii spécifiques pour lesquels l'intervention d'outils diagnostiques TB diagnostic est nécessaire

BIOMARQUEUR:

indicateur mesurable de la présence ou sévérité d'une maladie

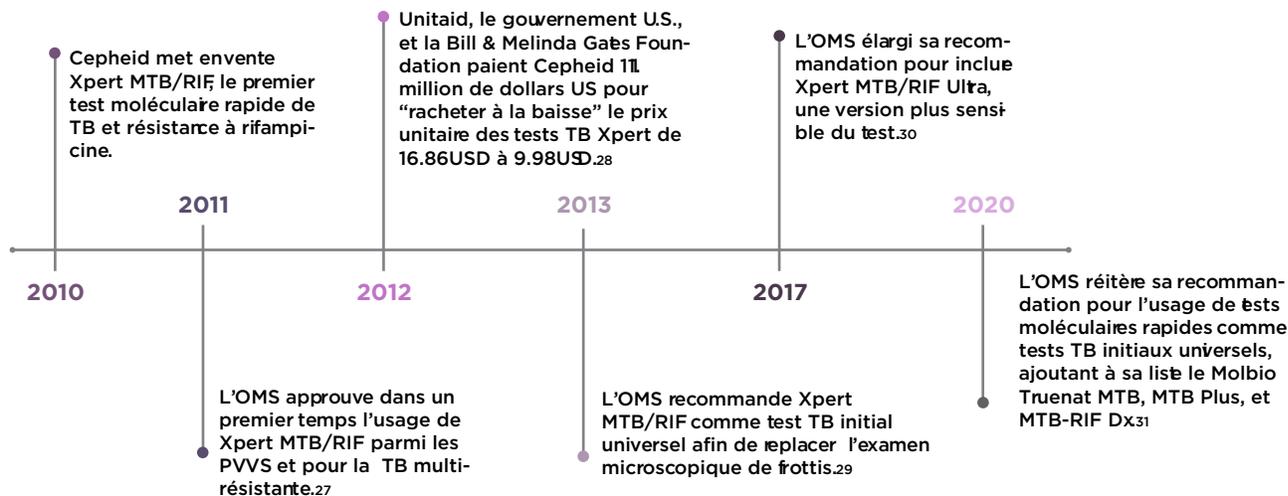
TRIAGE: priorisation des soins de santé basée sur l'analyse des besoins

CENTRE DE MICROSCOPIE: structure où s'effectue l'examen microscopique des frottis, généralement située dans les sous-régions

NOUVELLE GENERATION DE TESTS DE SENSIBILITE AUX MEDICAMENTS:

nouvelles technologies de tests de sensibilité aux médicaments, qui incluent le séquençage de parties ciblées du génome ou de son entièreté

Figure 4: Dix ans de tests moléculaires rapides



En plus des tests de dépistage TB, les tests moléculaires rapides commercialisés par les sociétés Cepheid et Molbio testent également la **résistance** à la rifampicine, un médicament de première ligne contre la tuberculose. La résistance à la rifampicine indique une tuberculose résistante à la rifampicine (TB-RR), mais elle peut également indiquer une tuberculose multirésistante (TB-MR) ou une tuberculose ultrarésistante (TB-UR). En cas de résultat positif pour la résistance à la rifampicine, des tests de sensibilité aux médicaments doivent suivre pour tester de manière exhaustive la résistance aux autres médicaments antituberculeux, mais le traitement de la tuberculose doit être entamé immédiatement avec des schémas thérapeutiques choisis en fonction de la prévalence locale et des formes de tuberculose pharmacorésistante (TB-R). À la réception des résultats confirmatoires du TSM, les schémas thérapeutiques peuvent être ajustés et optimisés davantage. Les formes de TSM comprennent les tests moléculaires rapides et à haut débit (multiplier les microbes) et les essais par sonde linéaire (en anglais, line probe assays - LPAs), la culture liquide (cultiver les microbes) et le séquençage de nouvelle génération.

RESISTANCE: mutations de bactéries TB leur permettant de survivre en présence d'un médicament anti-TB

BOX 3: ALTERNATIVES A LA MICROSCOPIE DE FROTTIS COMME TEST DIAGNOSTIQUE INITIAL TB

Malgré la recommandation de l'OMS depuis 2013 d'utiliser les tests moléculaires rapides comme premier test de dépistage de la tuberculose universel, de nombreux pays n'ont pas réussi à développer pleinement les tests moléculaires rapides et continuent plutôt à se fier à la microscopie de frottis, nettement moins sensible et moins coûteuse. Selon une enquête menée auprès de 16 pays à forte charge de morbidité, les raisons de la lenteur de l'extension du test Xpert MTB/RIF comme test initial de dépistage de la tuberculose pour toutes les personnes concernées sont notamment "les coûts élevés", "la faible sensibilisation du personnel clinique", "l'insuffisance des services et de la maintenance" et "l'insuffisance des ressources pour la durabilité et l'expansion"³². Pour répondre pleinement aux besoins en matière de tests, les pays à forte charge de morbidité de la tuberculose devraient se procurer six fois plus de tests moléculaires rapides qu'ils ne le font actuellement, sans parler de la nécessité d'instruments de test supplémentaires et de plans de service et de maintenance élargis.³³ Avec 10 dollars US* par test Xpert dans le cadre de l'accord de "de rachat du prix à la baisse", et 9 à 12 dollars US par test Truenat, l'extension complète et la mise en œuvre de ces tests sont trop onéreuses. La baisse des prix des tests moléculaires rapides, combinée à l'augmentation du financement des bailleurs et pays, sera nécessaire pour faciliter la transition des pays vers les tests moléculaires rapides comme premier test de diagnostic de la tuberculose pour tous (voir box 8 : campagne "Time for \$5" pour plus d'informations sur la tarification équitable des tests Xpert).

* Le prix dans le secteur public est de 9,98 USD par test Xpert TB, dans 145 pays à forte charge de morbidité et en développement³⁴

1.2.1 Tests moléculaires rapides pour la TB et la résistance à la rifampicine

Tableau 3: Tests moléculaires rapides

Tests moléculaires rapides	Sensibilité* (expectorations) ³⁵	Spécificité* (expectorations) ³⁶	Coût (USD)	Producteur	Recommandation OMS ³⁷
Xpert MTB/RIF	MTB: 85% RIF: 96%	MTB: 98% RIF: 98%	10 USD ³⁸	Cepheid	Les tests Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra sont recommandés comme tests initiaux pour la TB pulmonaire et extrapulmonaire et la résistance à la rifampicine chez les adultes et les enfants.
Xpert MTB/RIF Ultra	MTB: 90% RIF: 94%	MTB: 96% RIF: 99%	10 USD ³⁹	Cepheid	
Truenat MTB**	MTB: 73%	MTB: 98%	9 USD ⁴⁰	Molbio	Les tests Truenat MTB, MTB Plus et MTB-RIF Dx sont recommandés comme tests initiaux de dépistage de la tuberculose pulmonaire et de la résistance à la rifampicine chez les adultes et les enfants.
Truenat MTB Plus**	MTB: 80%	MTB: 96%	12 USD ⁴¹	Molbio	
Truenat MTB-RIF Dx**	RIF: 84%	RIF: 97%	N/A (inclu dans le prix des puces MTB)	Molbio	

*Estimations de précision pour la TB pulmonaire en utilisant l'étalon de référence microbiologique (MRS) ; voir box 5 plus bas dans le texte pour les estimations de précision Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra pour la TB extrapulmonaire et chez les enfants
 **Sensibilité et spécificité de Truenat basées sur des données limitées, y compris les résultats du centre de microscopie

Abréviations:
 MTB: Mycobacterium tuberculosis; RIF: rifampicine

L'OMS recommande des tests moléculaires rapides comme premier test de dépistage de la tuberculose pour toutes les personnes qui sont évaluées pour la tuberculose et la résistance à la rifampicine. Ces tests comprennent Xpert MTB/RIF de Cepheid et Xpert MTB/RIF Ultra et Truenat MTB, MTB Plus et MTB-RIF Dx.⁴² Les tests moléculaires rapides sont des **tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN)** qui utilisent la technologie d'**amplification en chaîne par polymérase (PCR)** pour multiplier et détecter les **séquences d'ADN** cibles indiquant la TB et une résistance à la rifampicine. Les tests moléculaires rapides sont effectués en ajoutant une partie de l'échantillon à tester à la cartouche ou à la puce de test et en l'insérant dans l'instrument PCR. Les tests moléculaires rapides sont des tests de diagnostic très sensibles qui produisent des résultats en moins de deux heures.

Les tests moléculaires rapides sont conçus pour être utilisés dans des environnements décentralisés, tels que les laboratoires de province pour les tests Xpert et les centres de microscopie pour les tests Truenat. Dans l'idéal, ces tests pourraient être utilisés encore plus près des points de service, mais ils nécessitent l'utilisation d'instruments coûteux qui exigent au minimum un espace de test dédié et un certain accès à l'électricité. Afin de tester les échantillons provenant des centres de santé communautaires et d'autres points de soins, ces tests nécessitent la mise en place de systèmes de transport des échantillons. Les systèmes de transport d'échantillons sont souvent inefficaces et peuvent retarder les délais d'obtention des résultats, parfois jusqu'à deux semaines.⁴⁴ De tels retards sont inacceptables pour les tests moléculaires rapides et contribuent à la perte de suivi pour l'initiation du traitement. Si des systèmes de transport d'échantillons doivent être utilisés, ils doivent faire partie de réseaux de diagnostic efficaces qui donnent la priorité à des délais d'exécution rapides pour les résultats et à une liaison rapide avec le traitement de la TB.⁴⁵

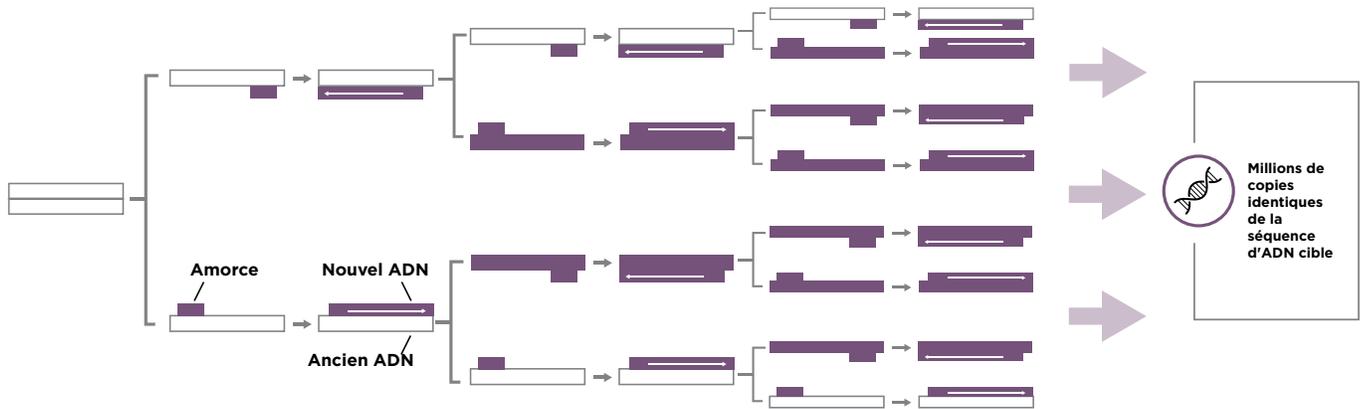
TESTS D'AMPLIFICATION DES ACIDES NUCLÉIQUES (TAAN): tests qui multiplient des séquences ADN spécifiques afin de les amplifier et les détecter

AMPLIFICATION EN CHAÎNE PAR POLYMERASE (PCR): méthode utilisée pour multiplier rapidement et exponentiellement des séquences spécifiques d'ADN, ce qui donne rapidement des millions de copies

SEQUENCES ADN: parties distinctes de code génétique pouvant servir de marqueurs pour identifier des molécules ou traits spécifiques

Figure 5: Amplification en chaîne par polymérase (PCR)⁴³

Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4
L'ADN double brin se sépare en brins simples lorsque la température est portée à 95 °C.	Des fragments d'ADN appelés amorces se fixent à la séquence d'ADN cible de l'ADN simple brin lorsque la température est abaissée à 60°C.	Les enzymes de l'ADN polymérase complètent le double brin de la séquence d'ADN cible lorsque la température est portée à 72°C, ce qui donne deux copies identiques.	Ce processus de changement de température est répété environ 40 fois, ce qui donne des millions de copies identiques de la séquence d'ADN cible.



1.2.1.a Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra

En 2020, l'OMS a recommandé l'utilisation des tests Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra comme test initial pour la tuberculose et la résistance à la rifampicine pour toutes les personnes faisant l'objet d'une évaluation de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire, renforçant et élargissant sa recommandation antérieure de 2013.⁵³ Par rapport au Xpert MTB/RIF, le Xpert MTB/RIF Ultra est un test plus sensible mais moins spécifique, et son prix est le même, soit 10 dollars US. La sensibilité accrue du Xpert MTB/RIF Ultra est due à des **sondes** supplémentaires capables de détecter de très faibles concentrations ou "traces" de tuberculose, ce qui le rend plus adapté à une utilisation chez les enfants et les personnes vivant avec le VIH/sida, qui ont souvent des formes paucibacillaires ou disséminées de tuberculose. La faible spécificité de Xpert MTB/RIF Ultra, ou son taux plus élevé de résultats faux positifs, est particulièrement importante chez les personnes ayant déjà eu la tuberculose. Lorsque les sondes Xpert MTB/RIF Ultra ne détectent que des "traces" de tuberculose - et ne détectent pas de concentrations plus importantes de bactéries tuberculeuses - cela produit ce que l'on appelle des "**résultats de traces**", qui dans de nombreux cas ne sont pas concluants en raison de leur taux élevé de faux positifs.⁵⁴

SONDES: fragments d'ADN qui se fixent aux séquences d'ADN cibles et signalent leur présence, de sorte à permettre leur détection

RESULTATS DE TRACES: détection de traces d'ADN de TB, sans détection de quantités conséquentes

Les tests Xpert sont des tests à base de cartouches, entièrement automatisés, qui sont effectués à l'aide du système GeneXpert. Les instruments GeneXpert sont disponibles dans des configurations à 1, 2, 4, 16, 48 et 80 modules, qui reflètent le nombre de tests qui peuvent être effectués simultanément.⁵⁵ Ces instruments nécessitent des infrastructures importantes, notamment de l'électricité en continu et des températures inférieures ou égales à 30°C.⁵⁶ Cepheid commercialise également le système GeneXpert Edge, un instrument à un module alimenté par piles et portable, mais qui nécessite également températures inférieures ou égales à 30°C, ce qui limite son utilisation à proximité des points de service. Pour surmonter cet obstacle à la réalisation des tests Xpert aux points de service, Cepheid a mis au point Omni, un instrument à un module alimenté par batterie qui ne nécessite pas de températures climatisées, mais qui doit encore être largement déployé. Comme les instruments GeneXpert actuellement disponibles sont positionnés pour être utilisés au niveau des laboratoires de province, ils dépendent fortement des systèmes de transport des échantillons des centres de santé au niveau des communautés et des sous régions, ce qui peut retarder les délais d'obtention des résultats - parfois jusqu'à deux semaines⁵⁷ - et contribuer à la perte de suivi pour l'initiation du traitement.

BOX 4: DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE CHEZ LES POPULATIONS SPECIFIQUES

Enfants

Les enfants infectés par la tuberculose sont beaucoup plus susceptibles que les adultes d'évoluer vers la TB active et sont plus susceptibles de développer des formes extrapulmonaires de la maladie. En raison des faibles quantités de bactéries tuberculeuses chez les enfants, appelée tuberculose paucibacillaire, la sensibilité des tests de diagnostic de la tuberculose est généralement plus faible chez les enfants que chez les adultes. Par conséquent, il existe de nombreuses situations où un enfant est atteint de tuberculose, mais même les tests moléculaires rapides très sensibles ne peuvent pas la détecter. Dans de telles situations, le traitement de la tuberculose peut être initié sur la base d'un diagnostic empirique, selon le meilleur jugement des soignants. L'OMS recommande l'utilisation du test moléculaire rapide Xpert MTB/RIF Ultra chez les enfants à partir d'**échantillons gastriques** et **nasopharyngés**, d'expectorations, et de selles, et elle recommande d'effectuer deux tests sur tous les échantillons disponibles.⁴⁶ Reconnaissant que les enfants ont souvent des difficultés à produire des expectorations, et afin d'éviter les procédures invasives nécessaires pour obtenir d'autres échantillons, des échantillons de selles peuvent être utilisés. FIND et la Fondation KNCV pour la tuberculose soutiennent le développement d'un kit simple de traitement des selles à utiliser avec les tests moléculaires rapides afin d'améliorer la facilité et la fiabilité des procédures d'analyse des selles.^{47,48}

Personnes atteintes de tuberculose extrapulmonaire

Les personnes atteintes de tuberculose extrapulmonaire ont la tuberculose en dehors des poumons et dans d'autres parties de leur corps, telles que les **ganglions lymphatiques**, la **cavité pleurale** entourant les poumons, le cerveau et la moelle épinière (appelée méningite tuberculeuse), les os ou les articulations ainsi que la **cavité abdominale**. Comme les bactéries de la tuberculose ne sont pas localisées dans les poumons, les expectorations ne peuvent pas être utilisées, et d'autres échantillons extrapulmonaires doivent être obtenus pour les tests à partir de la zone du corps qui peut être infectée. L'OMS recommande d'utiliser les tests moléculaires rapides Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra pour la tuberculose extrapulmonaire dans des échantillons comprenant des prélèvements de **liquide céphalorachidien**, de **ponction-aspiration des ganglions lymphatiques**, de **biopsie des ganglions lymphatiques**, de **liquide pleural**, d'urine, de **liquide synovial**, de **liquide péritonéal**, de **liquide péricardique** et de sang.⁴⁹

Personnes vivant avec le VIH/Sida

Les PVVS sont beaucoup plus susceptibles que les personnes séronégatives de passer de l'infection à la tuberculose à la maladie à tuberculose active. La tuberculose est la première cause de mortalité chez les PVVS dans le monde, avec environ 250 000 décès par an.⁵⁰ Les PVVS sont également plus susceptibles que les personnes séronégatives d'avoir une tuberculose disséminée dans leur corps - ou tuberculose paucibacillaire. Il en résulte de plus faibles concentrations de TB dans un échantillon donné et une moindre sensibilité des tests de diagnostic de la TB chez les PVVS. De nombreuses PVVS atteintes d'une maladie avancée du VIH, ou du sida, ont souvent des difficultés à produire des expectorations. Les tests reposant sur ces dernières ne sont pas donc pas optimaux pour cette population. Les tests à base d'urine, comme le test LAM (voir section 1.2.3), qui est le plus sensible chez les personnes atteintes du sida, peuvent être utilisés pour soutenir le diagnostic rapide de la tuberculose chez les PVVS, en combinaison avec des tests moléculaires rapides tels que Xpert ou Truenat.⁵¹ Pour les PVVS qui se présentent pour des soins tardifs alors qu'elles ont déjà développé la maladie Sida, le test de dépistage rapide de la tuberculose au point de service utilisant le test LAM à base d'urine peut conduire à une initiation rapide du traitement de la tuberculose et peut sauver des vies.⁵²

ECHANTILLONS

GASTRIQUES: extraits du contenu de l'estomac, pouvant contenir du mucus qui a été avalé et qui provenait des poumons

ECHANTILLONS

NASOPHARYNGES: mucus collecté des voies nasales en utilisant un écouvillon

GANGLIONS LYMPHATIQUES:

de petites structures en forme de haricot situées dans différentes parties du corps et reliées par le système lymphatique, qui filtrent les substances nocives et contiennent des globules blancs combattant les infections

CAVITE PLEURALE:

espace rempli de liquide situé entre la double membrane qui enveloppe les poumons

CAVITE ABDOMINALE:

grand espace dans le torse qui contient de nombreux organes

LIQUIDE

CEPHALORACHIDIEN: liquide transparent dans le quel baignent le cerveau et la moelle épinière

PONCTION-ASPIRATION DES GANGLIONS LYMPHATIQUES:

prélèvement d'échantillon des ganglions lymphatiques réalisé avec une fine aiguille

BIOPSIE DES GANGLIONS

LYMPHATIQUES : morceau de ganglion lymphatique qui est prélevé chirurgicalement pour être testé.

LIQUIDE PLEURAL:

liquide qui se trouve entre les deux membranes qui entourent les poumons

LIQUIDE SYNOVIAL: liquide qui se trouve entre le cartilage des articulations

LIQUIDE PERITONEAL:

fluide qui lubrifie les parois des tissus de la cavité abdominale et les organes.

LIQUIDE PERICARDIQUE:

liquide qui se trouve dans la membrane entourant le cœur

1.2.1.b Truenat MTB, MTB Plus, et MTB-RIF Dx

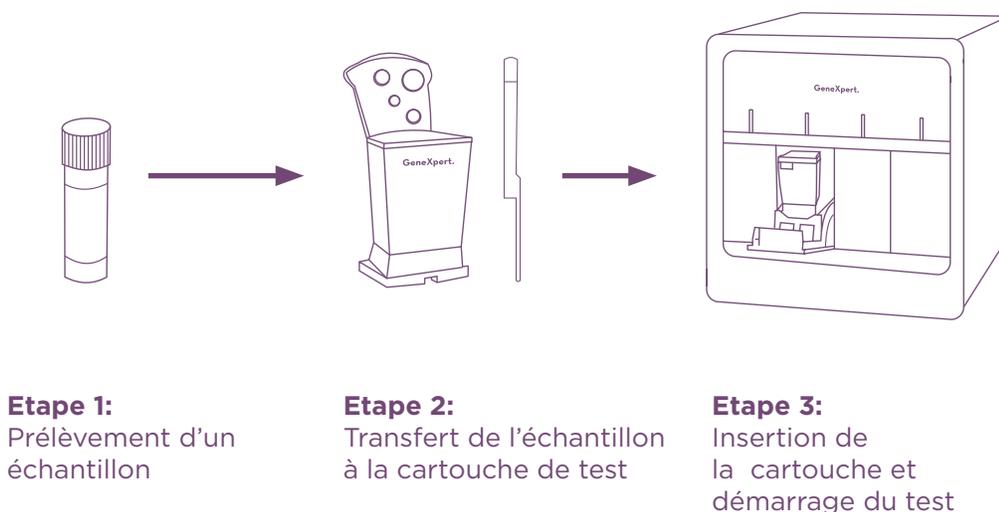
En 2020, l'OMS a également recommandé Truenat MTB, MTB Plus et MTB-RIF Dx comme test initial de détection de la TB et de la résistance à la rifampicine pour toutes les personnes évaluées pour la tuberculose pulmonaire⁵⁸. L'approbation par l'OMS des tests Truenat a introduit une concurrence indispensable sur le marché mondial des tests moléculaires rapides, qui n'existait plus depuis la sortie de Xpert MTB/RIF en 2010. Les tests Truenat sont conçus pour être utilisés au niveau du centre de microscopie du système de santé, qui est plus proches des points de service que les laboratoires centraux où les instruments GeneXpert sont généralement placés. La possibilité d'usage à des lieux de ce type peut réduire la dépendance à l'égard de systèmes de transport d'échantillons inefficaces, réduisant ainsi les délais d'obtention des résultats et la perte de suivi, ce qui peut améliorer les résultats pour les personnes atteintes de tuberculose.⁵⁹

L'OMS a constaté que la sensibilité et la spécificité des tests Truenat sont comparables à celles des tests Xpert - reconnaissant que puisque Truenat est encore nouveau, un tableau plus complet des performances du test apparaîtra au fur et à mesure que de nouvelles données seront disponibles, notamment sa précision pour détecter la tuberculose chez les enfants et les PVVS, ainsi que dans les échantillons extrapulmonaires. Par rapport à Truenat MTB, Truenat MTB Plus comprend des sondes supplémentaires qui augmentent la sensibilité du test, ce qui - en attendant des données supplémentaires sur les performances - devrait en faire un test approprié pour une utilisation chez les enfants et les PVVIH atteints de tuberculose paucibacillaire ou disséminée. Contrairement aux tests Xpert, qui testent simultanément la TB et résistance à la rifampicine, Truenat utilise des puces de test séparées pour la TB et la résistance à la rifampicine, qui sont testées de manière séquentielle, ce qui nécessite qu'unE technicienNE micropipette manuellement l'échantillon sur les puces de test. En cas de résultat positif pour la tuberculose, le même échantillon peut être ajouté à la puce MTB-RIF Dx pour tester la résistance à la rifampicine.

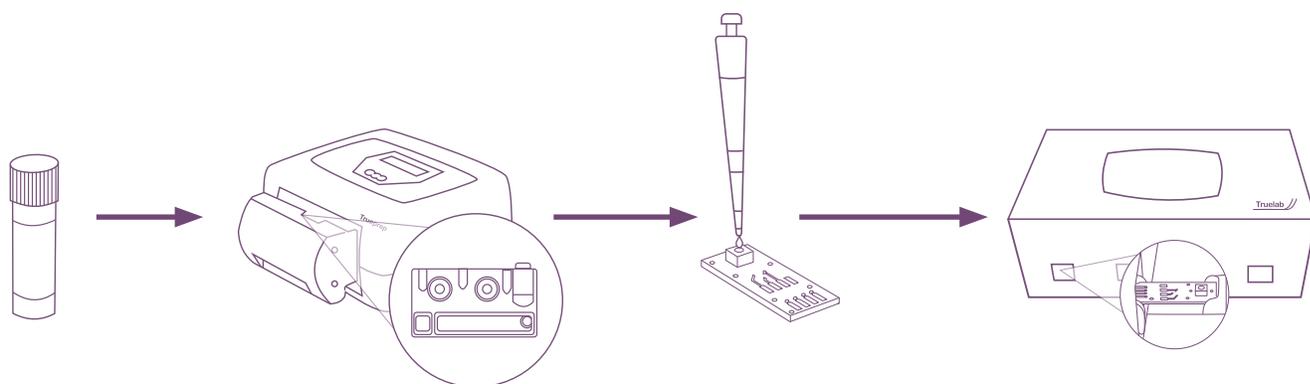
Les tests Truenat sont semi-automatisés et sont effectués à l'aide du dispositif de préparation des échantillons Trueprep, qui extrait l'ADN, et du dispositif PCR Truelab, qui produit le résultat. Contrairement aux tests Xpert qui sont entièrement automatisés, les tests Truenat nécessitent plusieurs étapes manuelles effectuées par des technicienNEs forméEs, notamment le micro-pipettage de l'échantillon du dispositif Trueprep sur une puce Truenat avant de l'insérer dans le dispositif Truelab. Les instruments Trueprep et Truelab fonctionnent sur batterie, effectuent une journée complète de huit heures avec une seule charge de batterie et peuvent fonctionner sans climatisation à des températures de 40°C,⁶⁰ ce qui permet de les placer dans des centres de microscopie. Les instruments Truelab sont disponibles en options à 1, 2 et 4 modules.⁶¹

Figure 6: Flux de traitement GeneXpert versus Truenat

Flux de traitement Genexpert ⁶²



Flux de traitement Truenat⁶³



Etape 1:
Prélèvement d'un échantillon

Etape 2:
Transfert de l'échantillon à la cartouche et insertion dans le dispositif d'extraction d'ADN

Etape 3:
Prélèvement à la micro-pipette puis dépôt de l'extrait d'ADN sur la puce de test

Etape 4:
Insertion de la puce dans la machine à PCR et démarrage du test

BOX 5: LA SENSIBILITE ET SPECIFICITE DES TESTS XPERT CHEZ LES PERSONNES AVEC UNE TB EXTRAPULMONAIRE ET LES ENFANTS

Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra ont une sensibilité et une spécificité variables pour la tuberculose extrapulmonaire chez les adultes. Dans les échantillons de liquide céphalorachidien, d'aspiration des ganglions lymphatiques, de biopsie des ganglions lymphatiques, de liquide pleural, d'urine, de liquide synovial, de liquide péritonéal, de liquide péricardique et de sang, la sensibilité de Xpert MTB/RIF varie de 50 % pour le liquide pleural à 97 % pour le liquide synovial, et sa spécificité varie de 79 % pour la biopsie des ganglions lymphatiques à 99 % pour le liquide pleural. Dans les échantillons de liquide céphalo-rachidien, d'aspiration des ganglions lymphatiques, de biopsie des ganglions lymphatiques, de liquide pleural, d'urine et de liquide synovial, la sensibilité de Xpert MTB/RIF Ultra varie de 71 % pour le liquide pleural à 100 % pour l'urine, et sa spécificité varie également de 71 % pour le liquide pleural à 100 % pour l'urine. Pour la détection de la résistance à la rifampicine chez les adultes à l'aide d'échantillons extrapulmonaires, l'OMS a constaté que Xpert MTB/RIF était sensible à 96 % et spécifique à 99 %, et Xpert MTB/RIF Ultra à 97 % et spécifique à 99 %.

Pour l'utilisation chez les enfants, qui ont généralement une tuberculose paucibacillaire difficile à diagnostiquer, Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra sont moins sensibles dans les expectorations et autres échantillons, y compris les échantillons gastriques, nasopharyngés et de selles. La sensibilité du Xpert MTB/RIF va de 46 % pour les échantillons nasopharyngés à 73 % pour les échantillons gastriques, avec une spécificité allant de 98 % à 100 % pour tous les types d'échantillons. La sensibilité Xpert MTB/RIF Ultra varie de 46 % pour les échantillons nasopharyngés à 73 % pour les expectorations, avec une spécificité allant de 97 % à 98 % pour tous les types d'échantillons. L'OMS a également noté l'avantage supplémentaire de réaliser deux tests Xpert pour aider à diagnostiquer la tuberculose chez les enfants, en utilisant deux échantillons disponibles, y compris les selles. Pour la détection de la résistance à la rifampicine chez les enfants à partir d'expectorations, l'OMS a constaté que le test Xpert MTB/RIF était sensible à 90 % et spécifique à 98 %.⁶⁴

1.2.2 Amplification isothermique à médiation par boucle (LAMP TB)

Tableau 4: Tests d'amplification isothermique à médiation par boucle (LAMP TB)

Test LAMP	Sensibilité* (expectorations) ⁶⁴	Spécificité* (expectorations) ⁶⁵	Coût (USD)	Producteur	Recommandations OMS ⁶⁶
TB LAMP	78%	98%	inférieur ou égal à 6 USD ⁶⁷	Eiken Chemical	Le test LAMP TB peut être utilisé à la place de la microscopie de frottis. Les tests rapides moléculaires restent les tests initiaux TB à favoriser.

* étalon de référence microbiologique (MRS)

En 2016, l'OMS a également recommandé l'amplification isothermique à médiation par boucle, ou LAMP TB, comme test de substitution à la microscopie de frottis. Le test LAMP TB est un test moléculaire en éprouvette qui peut être utilisé au niveau du centre de microscopie du système de santé. LAMP TB cible également les séquences d'ADN indicatrices de la tuberculose et utilise une technique d'amplification des acides nucléiques en boucle pour multiplier ces séquences afin de les détecter et de produire un résultat. Le LAMP TB est moins cher - aussi peu que 6 dollars US par test⁶⁸- que les tests moléculaires rapides, et il ne faut que 40 minutes pour produire un résultat, mais le test a également une sensibilité plus faible pour la détection de la tuberculose : 78%. Le test LAMP TB ne peut pas tester la résistance à la rifampicine, et l'OMS recommande donc l'utilisation du test LAMP TB uniquement comme test pour remplacer le frottis microscopique dans les zones de faible prévalence de TB résistante aux médicaments.⁶⁹ Compte tenu de la recommandation de l'OMS concernant l'utilisation de tests moléculaires rapides comme tests initiaux de dépistage de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine pour toutes les personnes évaluées pour la tuberculose, l'adoption par les pays du LAMP TB est restée limitée.

1.2.3 Les tests urinaires LAM pour soutenir la rapidité du diagnostic TB chez les PVVS

Tableau 5: Tests LAM

Tests LAM	Sensibilité ^{*70} (urine)	Spécificité ^{*71} (urine)	Coût (USD)	Producteur	Recommandation OMS
Determine TB LAM Ag	56% 0-100 Cellules CD4/mm ³ 25.3% 101-200 Cellules CD4/mm ³	93.6% 0-100 Cellules CD4/mm ³ 96.7% 101-200 Cellules CD4/mm ³	\$3.50	Abbott (avant connu sous le nom Alere)	À utiliser chez les PVVS présentant (1) des signes et des symptômes TB (2) une maladie grave, ou (3) SIDA, avec moins de 200 cellules CD4/mm ³ pour les patientEs hospitaliséEs, et moins de 100 cellules CD4/mm ³ pour les patientEs ambulatoireEs ⁷²
SILVAMP TB LAM	87.1% 0-100 Cellules CD4/mm ³ 62.7% 101-200 Cellules CD4/mm ³	80.5% 0-100 Cellules CD4/mm ³ 95% 101-200 Cellules CD4/mm ³	Non disponible	Fujifilm	L'OMS devrait examiner le SILVAMP TB LAM en 2021

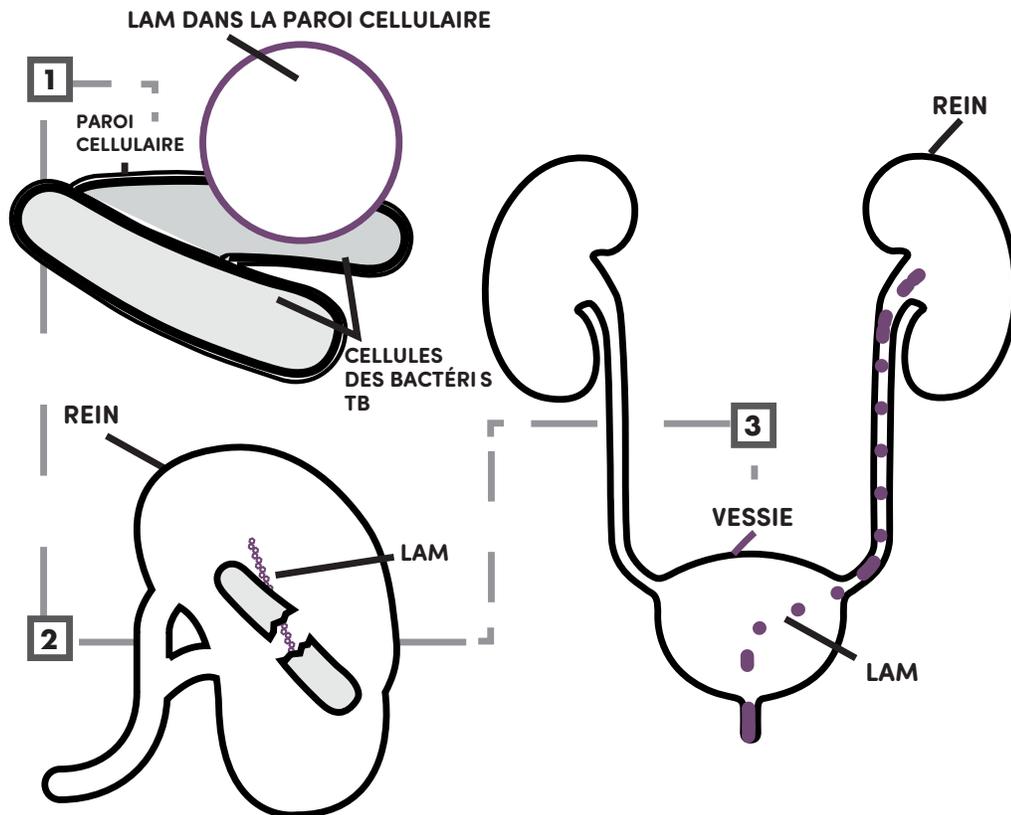
* étalon de référence microbiologique (MRS)

Le test urinaire au **lipoarabinomannane (LAM)** est un test rapide de dépistage de la tuberculose au point de service, destiné aux personnes vivant avec le VIH/Sida. Le LAM urinaire est le seul véritable test de dépistage de la tuberculose au point de service sans instrument, et c'est le seul test de dépistage TB dont il a été démontré qu'il réduisait les décès.⁷³ Pour les PVVS qui se présentent aux soins pour le Sida, le dépistage rapide de la tuberculose et l'initiation immédiate d'un traitement peuvent être une question de vie ou de mort. Le test LAM utilise l'urine comme échantillon, ce qui est facile à obtenir pour les PVVS à un stade avancé de la maladie, qui ont souvent des difficultés à produire des expectorations. Les tests LAM d'urine détectent le biomarqueur de la tuberculose LAM, un composant de la paroi cellulaire externe des bactéries de la tuberculose. De nombreuses PVVS ont une TB disséminée, ce qui signifie que lorsque la bactérie TB se loge dans les reins et perd quelques LAM, ils sont éliminés par les reins dans l'urine, ce qui permet de les détecter (*voir la figure 7 : Détection de la présence de LAM dans l'urine*).⁷⁴

LIPOARABINOMANNANE

(LAM): composant de la paroi cellulaire externe des bactéries de la tuberculose, qui est un biomarqueur indiquant la présence de la bactérie TB

Figure 7: Détecter la présence de LAM dans l'urine



1.2.3.a Détermine TB LAM Ag

Le test Détermine TB LAM Ag d'Abbott est un test simple, sur papier, à **flux latéral**, similaire à un test de grossesse, qui peut détecter la présence de LAM dans l'urine en seulement 25 minutes. Une petite quantité d'urine est appliquée sur la bandelette de test, et les résultats peuvent être déterminés sur la base du dégradé de couleur de la ligne qui apparaît sur la bande - avec une ligne plus sombre indiquant un résultat positif. Le test LAM d'Abbott est peu coûteux, ne coûtant que 3,50 USD par test,⁷⁶ et il a été démontré qu'il était rentable pour les systèmes de santé.⁷⁷ Le test est plus sensible chez les personnes vivant avec le VIH/Sida, et la sensibilité du test augmente à mesure que le nombre de cellules CD4 diminue. Chez les PVVS présentant des signes et des symptômes de la tuberculose indépendamment du nombre de cellules CD4, le test est sensible à environ 52 % en milieu hospitalier, et chez les personnes séropositives atteintes du sida (nombre de CD4 200 cellules/mm³), le test est sensible à environ 64 % en milieu hospitalier.⁷⁸

En 2015, l'OMS a recommandé le test Abbott LAM pour "aider au diagnostic" de la tuberculose dans une population limitée de personnes vivant avec le VIH à un stade avancé de la maladie, ou Sida.⁷⁹ En 2019, l'OMS a étendu cette indication pour inclure les personnes vivant avec le VIH avec (1) des signes et symptômes de la tuberculose, (2) une maladie grave, ou (3) le sida, avec moins de 200 cellules CD4/mm³ pour les patientEs hospitaliséEs, et moins de 100 cellules CD4/mm³ pour les patientEs externes. Les recommandations de 2019 s'appliquent explicitement aux adultes, aux adolescentEs et aux enfants vivant avec le VIH/sida. En combinaison avec les tests LAM, l'OMS recommande des tests moléculaires rapides avec Xpert MTB/RIF Ultra ou Truenat MTB Plus pour confirmer le diagnostic de la tuberculose et augmenter le **rendement diagnostique** des tests^{80,81} et pour tester la résistance à la rifampicine. En cas de résultat positif au test LAM, l'OMS recommande de commencer immédiatement le traitement en attendant les résultats du test moléculaire rapide.⁸²

TEST A FLUX LATERAL:

Test simple, sur papier, qui détecte la présence of d'une substance cible dans un échantillon liquide, sans intervention nécessaire d'équipements spécialisés ou coûteux

RENDEMENT DIAGNOSTIQUE:

probabilité pour un test ou une combinaison de tests de fournir une information nécessaire à l'établissement d'un diagnostic

Le test LAM d'Abbott est commercialisé depuis 2013 et recommandé par l'OMS depuis 2015, mais son utilisation est restée limitée. Les pays où la charge de morbidité de la tuberculose et du VIH est élevée citent les limitations budgétaires comme principal obstacle à l'adoption et à la mise en œuvre du test LAM, ainsi que "le manque de données et de projets pilotes spécifiques à chaque pays, les obstacles administratifs tels que l'approbation des agences de réglementation, le manque de coordination entre les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et le VIH, et la faible population de patients"⁸³ "Cinq ans après que l'OMS ait recommandé l'utilisation du test LAM, moins de 10 pays ont mis leur politique en pratique en déployant LAM dans leurs programmes nationaux. Les personnes vivant avec le VIH/Sida ont le droit d'accéder à ce test qui peut leur sauver la vie. Le fait que le test LAM ne soit toujours pas disponible constitue une violation de leurs droits et une occasion manquée de sauver des vies."⁸⁴

1.2.3.b SILVAMP TB LAM

Fujifilm, avec le soutien de FIND, a développé SILVAMP TB LAM, un nouveau test LAM qui s'est avéré 30 % plus sensible que le test LAM d'Abbott.⁸⁵ Cette sensibilité accrue résulte de l'utilisation d'une technologie qui lie les particules d'argent aux **anticorps** qui s'attachent aux **antigènes** LAM afin de les amplifier. Le LAM TB SILVAMP est construit avec des matériaux plus chers et est également légèrement plus compliqué dans son utilisation : il nécessite une période d'incubation de 40 minutes et une étape intermédiaire pour produire un résultat. Le test Fujifilm LAM n'est pas encore disponible sur le marché et devrait être examiné par l'OMS en 2021. Il est essentiel que le SILVAMP TB LAM de Fujifilm soit mis sur le marché à un prix comparable à celui du Determine TB LAM Ag d'Abbott, afin de permettre l'adoption et la mise en œuvre rapides du nouveau test par les pays. Bien qu'il puisse être tentant d'attendre que Fujifilm et d'autres sociétés fournissent des tests LAM plus sensibles, il est impératif que le test LAM actuellement disponible soit étendu et mis en œuvre pour améliorer le diagnostic TB et pour prévenir les souffrances et les décès évitables dus à la TB chez les PVVS. Pour plus d'informations sur le test LAM, notamment sur ses avantages, sa disponibilité dans les pays où le fardeau de la tuberculose et du VIH, voir les publications de TAG: *Guide de l'activiste: le test LAM et le Tableau de bord de la disponibilité du test LAM (disponibles en cliquant ici)*.

ANTICORPS: protéines dans le sang qui sont utilisées par le système immunitaire pour neutraliser les pathogènes tels que les bactéries

ANTIGÈNES: molécules ou composants de pathogènes tels que les bactéries qui provoquent une réaction immunitaire

1.2.4 Tests de sensibilité aux médicaments

Tableau 6: Tests de sensibilité aux médicaments

Tests de sensibilité aux médicaments	Sensibilité* (expectorations)	Spécificité* (expectorations)	Coût (USD) ⁸⁸	Producteur	Recommandation OMS
GenoType MTBDRplus Version 2.0	RIF: 98.2% INH: 95.4%	RIF: 97.8% INH: 98.8%	\$7.50	Hain	L'OMS recommande les tests LPA GenoType MTBDRplus Version 2.0, GenoType MTBDRsl Version 2.0, et Genoscholar NTM+MDRTB II comme tests initiaux de sensibilité aux médicaments, plutôt que les cultures liquides ^{89,90}
GenoType MTBDRsl Version 2.0	FLQs: 100% AMK: 93.8% CAP: 86.2%	FLQs: 98.9% AMK: 98.5% CAP: 95.9% ⁹¹	\$7.50	Hain	
Genoscholar NTM+MDRTB II	RIF: 96.5% INH: 94.9%	RIF: 97.5% INH: 97.6%	\$16	Nipro	
BACTEC MGIT 960 system	BDQ: 100% DLM: 100% PMD: 100% LZD: 100% CFZ: 100%	BDQ: 100% DLM: 100% PMD: 100% LZD: 100% CFZ: 100%	Variable	BD	Le test de culture liquide via le système BACTEC MGIT 960 est la méthode à privilégier pour le TSM phénotypique ⁹²

Tests de sensibilité aux médicaments	Sensibilité* (expectorations)	Spécificité* (expectorations)	Coût (USD)	Producteur	Recommandation OMS
Xpert MTB/XDR	INH: 83.3% MXF: 87.6–96.2% AMK: 70.7%	INH: 99.2% MXF: 94.3% AMK: 99.6% ⁹³	Not yet available	Cepheid	L'OMS est censée évaluer les tests Xpert MTB/ XDR, RealTime MTB RIF/INH, BD MAX MDR-TB (RIF/INH), cobas MTB-RIF/INH, FluoroType MTBDR Version 2.0, et Genoscholar PZA TB II fin 2020
RealTime MTB RIF/INH Resistance	RIF: 94.8% INH: 88.3%	RIF: 100% INH: 94.3% ⁹⁴	Not yet available	Abbott	
BD MAX MDR-TB (RIF/INH)	RIF: 90% INH: 82%	RIF: 95% INH: 100% ⁹⁵	Not yet available	BD	
cobas MTB-RIF/INH	RIF: 97.2% INH: 96.9%	RIF: 98.6% INH: 99.4% ⁹⁶	Not yet available	Roche	
FluoroType MTBDR Version 2.0	RIF: 98.9% INH: 91.7%	RIF: 100% INH: 100% ⁹⁷	Not yet available	Hain	
Genoscholar PZA TB II	PZA: 98.9%	PZA: 91.8% ⁹⁸	Not yet available	Nipro	

* étalon de référence microbiologique (MRS)

Abréviations:

AMK : amikacine
CAP : capréomycine
DLM : delamanide
INH : isoniazide
MXF : moxifloxacine
PZA : pyrazinamide
BDQ : bédaquiline
CFZ : clofazimine
FLQs : fluoroquinolones
LZD : linézolide
PMD : prétomanide
RIF : rifampicine

Après de nombreuses années de traitement de la tuberculose avec les mêmes médicaments, des souches de bactéries tuberculeuses résistantes à un ou plusieurs médicaments ont fait leur apparition. La tuberculose pharmacorésistante (TB-R) présente différents profils, notamment la tuberculose résistante à la rifampicine (TB-RR), la tuberculose résistante à l'isoniazide (TB-RH), la tuberculose multirésistante (TB-MR) et la tuberculose ultrarésistante (TB-UR). La TB-MR présente une résistance à la fois aux **antituberculeux de première ligne**, la rifampicine et l'isoniazide - les antituberculeux les plus puissants - et peut inclure une résistance aux fluoroquinolones de deuxième ligne, la moxifloxacine ou la lévofloxacine. La TB UR présente une résistance à la fois à la rifampicine et à l'isoniazide, aux fluoroquinolones et ainsi qu'aux agents injectables de **seconde ligne**, comme l'amikacine. Les schémas thérapeutiques actuellement recommandés pour la TB-R, y compris pour la TB-UR, sont oraux, et l'OMS recommande aux pays de supprimer progressivement l'utilisation des injectables de deuxième intention en raison de leurs effets secondaires indésirables, qui peuvent inclure une perte auditive.⁹⁹

Consultez la publication TAG [Guide de l'activiste: traitement de la tuberculose pharmacorésistante](#) pour plus d'informations sur les schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS pour la TB -R.¹⁰⁰

En cas de détection d'une résistance à la rifampicine après un test moléculaire rapide avec les tests Xpert ou Truenat, il convient de lancer un test complet de sensibilité aux médicaments (TSM) afin de détecter toute nouvelle résistance aux médicaments. Les TSM comprennent des tests moléculaires et des tests de sondes linéaires (en anglais, Line probe assays, LPA) qui ciblent les séquences d'ADN dans les bactéries de la tuberculose qui sont associées à la résistance à certains médicaments. Ils comprennent également la culture liquide qui doit être utilisée pour les nouveaux médicaments contre la TB tels que la bédaquiline, le delamanide et le prétomanide, ainsi que les médicaments dont l'usage a récemment été réorientés pour le traitement TB, tels que le linézolide et la clofazimine, qui sont recommandés par l'OMS pour le traitement de la TB-MR et de la TB-UR. Étant donné que ces médicaments sont nouveaux ou récemment reconvertis au traitement TB, les séquences d'ADN cibles spécifiques associées à la résistance à ces médicaments doivent encore être identifiées, de sorte qu'un TSM phénotypique plutôt que génotypique est nécessaire.

ANTITUBERCULEUX DE PREMIÈRE LIGNE: médicaments utilisés pour traiter la TB sensible aux médicaments (comme la rifampicine, isoniazide, éthambutol, et pyrazinamide)

ANTITUBERCULEUX DE SECONDE LIGNE: médicaments utilisés pour traiter la TB résistante aux antituberculeux de première ligne

PHÉNOTYPIQUE: croissance observable de bactéries TB

GÉNOTYPIQUE: détection de séquences ADN cibles indiquant la présence de TB ou une TB résistante aux médicaments

1.2.4.a Tests moléculaires rapides

Cepheid développe actuellement une cartouche Xpert MTB/XDR pour le système GeneXpert. Xpert MTB/XDR est conçu pour être un test de suivi de Xpert MTB/RIF ou Xpert MTB/RIF Ultra et pour tester la résistance à l'isoniazide, la moxifloxacine, l'ofloxacine, la kanamycine et l'amikacine. Toutefois, en raison des changements apportés aux schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS, l'ofloxacine et la kanamycine ne sont plus incluses dans aucun schéma thérapeutique pour la tuberculose, de sorte que le TSM pour ces médicaments n'est plus nécessaire. L'utilisation de Xpert MTB/XDR nécessitera une mise à niveau vers une nouvelle version du module GeneXpert qui utilise un système à 10 couleurs pour la détection des séquences d'ADN cibles ; Xpert MTB/XDR ne sera pas compatible avec les anciens modules à 6 couleurs. L'OMS devrait évaluer le module Xpert MTB/XDR à la fin de l'année 2020.

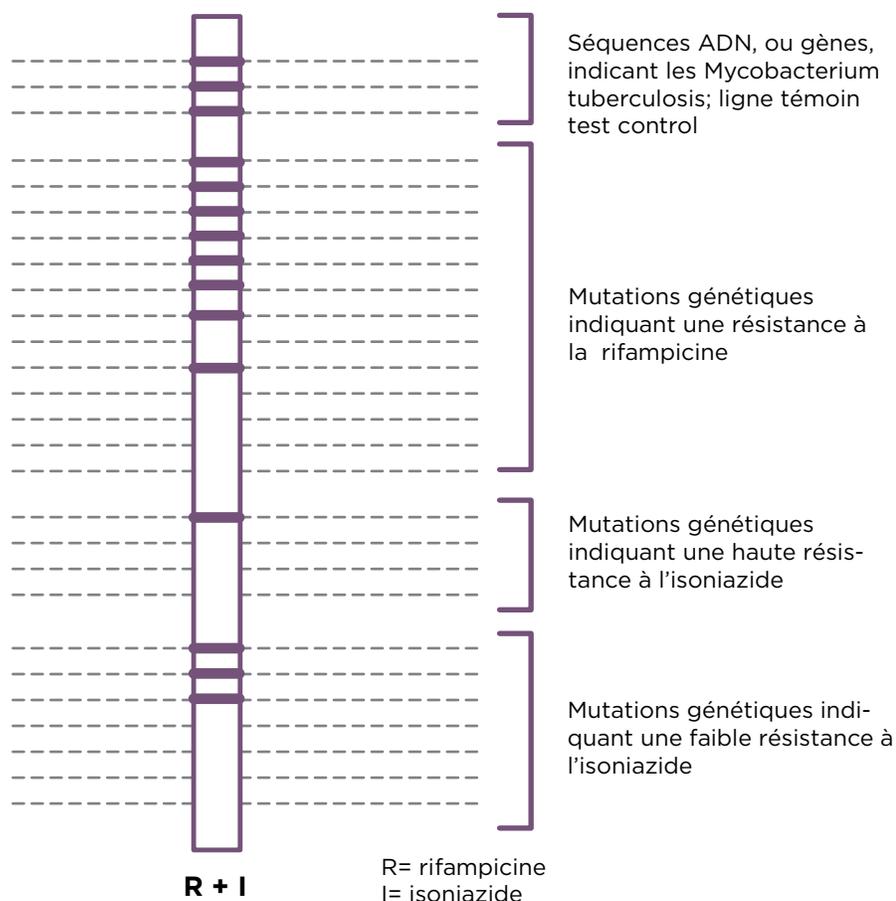
1.2.4.b Tests moléculaires à haut débit

Les tests moléculaires à haut débit sont des tests moléculaires automatisés, très sensibles et spécifiques, qui utilisent la même technologie de réaction en chaîne de la polymérase (PCR) que les tests moléculaires rapides Xpert et Truenat. Toutefois, les tests moléculaires à haut débit sont effectués sur des instruments capables d'effectuer un nombre beaucoup plus important de tests à la fois et sont conçus pour être placés dans des laboratoires centraux. Les tests moléculaires à haut débit actuellement disponibles pour la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide comprennent le RealTime MTB RIF/INH d'Abbott et le cobas MTB-RIF/INH de Roche, qui sont exécutés sur des instruments capables d'effectuer 96 tests à la fois ; le FluoroType MTBDR version 2.0 de Hain, qui s'exécute sur un instrument capable d'effectuer jusqu'à 95 tests à la fois,¹⁰¹ et le BD MAX MDR-TB (RIF/INH) de BD, qui s'exécute sur un instrument capable d'effectuer 24 tests à la fois, tous produisant des résultats en quelques heures. Alors que chacun de ces tests est en cours d'évaluation par l'OMS, les tests RIF/INH RealTime MTB d'Abbott et BD MAX MDR-TB (RIF/INH) de BD ont déjà été examinés et approuvés par le Groupe d'experts d'évaluation pour le diagnostic (ERPD), un mécanisme d'approbation provisoire du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme.¹⁰² La précision, la rapidité et la capacité de tester un grand nombre d'échantillons à la fois sont des avantages évidents des tests moléculaires à haut débit, mais leur placement centralisé les rend indisponibles là où la plupart des personnes se présentent pour soigner la tuberculose. En outre, les coûts de ces tests - ainsi que les éventuels systèmes de prix subventionnés - n'ont pas encore été rendus publics.¹⁰³

1.2.4.c Tests de sondes linéaires (line probe assays, LPA)

En 2016, l'OMS a recommandé l'utilisation de tests de sondes linéaires (LPA) comme premier TSM pour les antituberculeux de première et de deuxième ligne - plutôt que la culture liquide - parce que les LPA sont très précis et produisent rapidement des résultats en un jour, contre deux à six semaines environ pour le TSM en culture. Les LPA détectent les séquences d'ADN cibles qui sont associées à la résistance aux antituberculeux de première ligne et à certains antituberculeux de deuxième ligne. Les LPA recommandées par l'OMS comprennent le GenoType MTBDRplus version 2.0 de Hain et le Genoscholar NTM+MDR-TB II de Nipro qui testent la résistance aux médicaments de première ligne rifampicine et isoniazide,¹⁰⁴ et le GenoType MTBDRsl version 2.0 de Hain qui teste la résistance aux fluoroquinolones et aux agents injectables de deuxième ligne, tels que l'amikacine.¹⁰⁵

Figure 8: Détecter la résistance aux médicaments en utilisant les tests de sondes linéaires (LPA)



Les LPA sont des tests de laboratoire, de format ouvert, qui nécessitent un certain nombre d'étapes manuelles à réaliser par un(e) technicien(ne) de laboratoire. Les LPA utilisent la technologie PCR pour multiplier les séquences d'ADN cibles dans des éprouvettes et les amplifier pour qu'ils soient détectables. Une fois que l'ADN a subi un nombre suffisant de cycles d'amplification, une bandelette LPA est placée dans la solution remplie d'ADN amplifié. La bandelette LPA comporte plusieurs sondes pour des séquences d'ADN cibles spécifiques à différents endroits le long de la bandelette. Si ces séquences d'ADN cible sont présentes dans la solution, elles se lient aux sondes et forment des bandes colorées sur la bande, indiquant un résultat positif pour la résistance à des médicaments spécifiques contre la tuberculose. La sensibilité des LPA est limitée à un ensemble de séquences d'ADN cibles importantes associées à la résistance à certains médicaments contre la tuberculose, de sorte que les LPA ne détectent pas toutes les mutations de l'ADN qui peuvent contribuer à la résistance.¹⁰⁷

1.2.4.d Culture liquide

La culture liquide - "l'étalon-or" du diagnostic de la tuberculose - est un outil essentiel de diagnostic de la tuberculose pour les laboratoires nationaux. La culture liquide est une forme de TSM phénotypiques (cultiver les microbes), par opposition aux TSM génotypiques (multiplier les microbes). Les TSM en culture nécessitent la croissance physique des bactéries tuberculeuses en présence d'une substance médicamenteuse pure. Si la bactérie de la tuberculose se développe en présence du médicament, cela indique un résultat positif pour la résistance à ce médicament. Si les bactéries de la tuberculose ne se développent pas, cela indique une sensibilité de la tuberculose à ce médicament. La culture solide - une méthode de culture des bacilles tuberculeux à partir d'un échantillon dans une substance solide ressemblant à de la gélatine - est moins coûteuse que la culture liquide, mais les résultats sont plus longs : quatre à huit semaines. La culture liquide, en revanche, donne généralement des résultats de TSM en deux à six semaines environ.

Alors que les tests rapides tels que les tests moléculaires et les LPA sont recommandés par l'OMS comme tests initiaux pour déterminer la sensibilité de la tuberculose aux antituberculeux de première et de seconde ligne, la culture liquide est recommandée comme test de dépistage initial pour les nouveaux antituberculeux tels que la bédaquiline, le delamanide et le prétomanide, ainsi que pour les médicaments reconvertis tels que le linézolide et la clofazimine. En effet, les séquences

d'ADN cibles spécifiques associées à la résistance à ces nouveaux médicaments et aux médicaments reconvertis doivent encore être identifiées et mises à disposition en tant que cibles pour des tests rapides avec des tests moléculaires ou des LPA. Pour les TSM en culture, l'OMS recommande la culture liquide en utilisant le système BACTEC MGIT 960 de BD comme méthode à privilégier.¹⁰⁸ Le système BACTEC MGIT 960 peut contenir jusqu'à 320 tubes de culture liquide à la fois et est capable d'identifier automatiquement quels tubes sont positifs et quels tubes sont négatifs pour la croissance des bactéries tuberculeuses. Il faut se procurer des substances médicamenteuses pures afin d'effectuer un TSM en culture liquide pour ces nouveaux médicaments et ceux qui sont reconvertis.

BOX 6: LE SEQUENCAGE DE NOUVELLE GENERATION—LE FUTUR DU TSM ?

Le but des tests de sensibilité aux médicaments est d'identifier le schéma thérapeutique TB qui correspond le mieux au profil de sensibilité aux médicaments d'une souche donnée de bactéries tuberculeuses. Les méthodes de TSM actuellement disponibles peuvent être combinées pour atteindre ce but, mais même dans des circonstances idéales, cela demande des ressources et un temps considérables que beaucoup de personnes atteintes de TB-R n'ont tout simplement pas. Lorsqu'une personne ne répond pas à un traitement antituberculeux en raison d'une résistance aux médicaments, sa maladie peut continuer à progresser et peut développer une résistance accrue aux médicaments, ce qui entraîne une transmission de la tuberculose et des souffrances importantes ainsi qu'un risque accru de décès.

Le séquençage de nouvelle génération (NGS), qui comprend le séquençage pangénomique (de l'entièreté du génome) ou le séquençage ciblé du génome de la tuberculose, offre la possibilité d'identifier avec précision le profil complet de sensibilité aux médicaments d'une souche de tuberculose en un jour ou deux. L'utilisation généralisée du séquençage de nouvelle génération pourrait être un outil qui changera la donne pour identifier et mettre en œuvre rapidement des schémas de traitement optimaux de la tuberculose et pour améliorer les résultats du traitement des personnes atteintes de TB-RD. L'adoption de NGS a été lente en raison des coûts liés à l'extension de la technologie ainsi que de la nécessité permanente de cartographier de manière exhaustive les génomes de la tuberculose dans le monde entier et de faire correspondre des séquences d'ADN spécifiques avec la résistance phénotypique. À mesure que ces données génomiques sur la tuberculose deviendront plus facilement disponibles et que les technologies NGS deviendront plus abordables, le séquençage de nouvelle génération deviendra un outil essentiel pour diagnostiquer et traiter efficacement la TB-R ; toutefois, une infrastructure informatique importante et une formation seront nécessaires pour que les pays puissent mettre en œuvre les NGS.¹⁰⁹

1.3 Suivi du traitement

Tableau 7: Tests pour le suivi du traitement

Test pour le suivi du traitement	Sensibilité*	Spécificité*	Coût (USD)	Producteur	Recommandation OMS
Microscopie de frottis	50% (expectorations)	98% ¹¹⁰ (expectorations)	0.26 à 10.50 USD ¹¹¹	Multiple	L'OMS recommande l'usage de la microscopie de frottis et de cultures, plutôt que de la microscopie uniquement, pour le suivi du traitement TB ¹¹²
BACTEC MGIT Culture liquide	100%	100%	16.88 USD ¹¹³	BD	
Culture solide	100%	100%	12.35 USD ¹¹⁴	Multiple	

* étalon de référence microbiologique (MRS)

1.3.1 Microscopie de frottis et cultures

Au cours du traitement de la tuberculose sensible ou résistante aux médicaments, il est essentiel de surveiller étroitement l'efficacité du schéma thérapeutique, afin de détecter le plus rapidement possible les échecs du traitement et d'adapter le schéma si nécessaire. Le moment crucial du traitement de la tuberculose est la conversion des échantillons de TB positifs en TB négatifs, qui a généralement lieu après deux à trois mois de traitement. Les outils actuellement utilisés pour surveiller le traitement de la tuberculose comprennent la microscopie de frottis et la culture. Les tests moléculaires rapides et autres tests génotypiques ne peuvent pas être utilisés pour le suivi du traitement car ils ne peuvent pas différencier les bacilles tuberculeux morts et vivants. La microscopie à frottis produit des résultats rapides en quelques minutes, mais est moins sensible que la culture pour détecter la présence de bactéries tuberculeuses dans les échantillons. En raison de la grande sensibilité de la culture, la conversion des échantillons de la culture positive à la culture négative est la preuve la plus importante de l'efficacité du traitement de la tuberculose, bien que la culture puisse prendre de deux à six semaines pour produire des résultats. L'OMS recommande d'utiliser à la fois la microscopie de frottis et les cultures, plutôt que de la microscopie uniquement, pour le suivi du traitement TB.¹¹⁵ La recherche est en cours pour développer de nouveaux et meilleurs tests pour le suivi du traitement de la tuberculose, mais aucun de ces tests n'est proche de la commercialisation. En attendant, la microscopie de frottis doit continuer à être utilisée comme outil de suivi du traitement et ne peut pas encore être complètement remplacée (voir box 3 : Remplacement de la microscopie de frottis comme test initial de diagnostic de la tuberculose).

2. DIAGNOSTIQUER L'INFECTION TB

Tableau 8: Tests pour l'infection TB

Tests pour l'infection TB	Sensibilité*	Spécificité*	Coût (USD)	Producteur	Recommandation OMS
Test cutané à la tuberculine	70%	66% ¹¹⁶	\$0.08 to \$5.62 ¹¹⁷	Multiple	Un test cutané à la tuberculine (TCT) ou un test de libération d'interféron-gamma (IGRA) peuvent être utilisés pour tester l'infection à la tuberculose, mais ce n'est pas une exigence pour initier un TPT parmi les PVVS ou enfants de personnes atteintes de TB ¹¹⁸
QuantIFERONTB Gold Plus	85-100%	87-100% ¹¹⁹	\$15.90 ¹²⁰	Qiagen	
T-SPOT.TB	88-90%	88-92%	\$8.78 ¹²²	Oxford Immunotec	

* La précision est estimée ; il n'existe pas d'"étalon-or" pour la précision des tests d'infection par la tuberculose

Environ un quart des 7,8 milliards de personnes dans le monde ont une infection tuberculeuse qui n'est pas contagieuse et qui, dans la plupart des cas, n'évolue pas vers une tuberculose active. Les personnes infectées par la tuberculose ont un risque de 5 à 15 % de développer une tuberculose active au cours de leur vie.¹²³ Pour les contacts étroits des personnes atteintes de tuberculose active et pour les PVVS, ce risque est beaucoup plus élevé.¹²⁴ La thérapie préventive contre la tuberculose (TPT) est recommandée par l'OMS pour aider à prévenir la progression de l'infection tuberculeuse vers la maladie. Le dépistage de l'infection tuberculeuse et l'exclusion de la tuberculose active peuvent aider à identifier les personnes qui devraient suivre un TPT ; toutefois, le diagnostic de l'infection tuberculeuse n'est pas une condition préalable à l'instauration d'une thérapie préventive contre la tuberculose, qui peut être initiée directement parmi les populations à haut risque, comme les PVVS ou les enfants qui sont des contacts familiaux de personnes atteintes de tuberculose active, et pour lesquelles la tuberculose active a été écartée.¹²⁵ Des recherches sont en cours pour développer des outils permettant de détecter le stade auquel la tuberculose évolue de l'infection à la TB active, ce que l'on appelle la **tuberculose naissante**. Bien que certains biomarqueurs prometteurs pour la tuberculose naissante aient été identifiés,¹²⁶ les tests permettant de détecter ces biomarqueurs ne sont pas près d'être commercialisés.

TB NAISSANTE: un stade du spectre de l'infection tuberculeuse indiquant la progression vers la maladie à tuberculose active

Voir la publication TAG [Guide de l'activiste: la Rifapentine pour le traitement de l'infection TB](#) pour plus d'information sur l'infection TB et le TPT.¹²⁷

Les outils actuels de diagnostic de la tuberculose comprennent les tests cutanés à la tuberculine (TCT) qui consistent en une **injection intradermique** juste sous la peau et les tests de détection d'interféron-gamma (IGRA) qui sont effectués en laboratoire et nécessitent des prélèvements sanguins. Les deux tests détectent la réponse immunitaire d'une personne à l'introduction d'antigènes de la tuberculose, ce qui indique indirectement une exposition passée aux bactéries de la tuberculose. Les deux tests sont moins sensibles chez les enfants et les personnes dont le système immunitaire est affaibli, comme les PVVS. Aucun des deux tests n'est capable de détecter si l'infection à la tuberculose va évoluer en maladie à tuberculose active. Aucun des deux tests ne peut différencier l'infection à la tuberculose de la TB active, et ne peut donc être utilisé pour diagnostiquer la TB active. Pour les personnes dont le test de dépistage de la tuberculose est positif, l'évaluation des symptômes et de la poitrine Des radiographies peuvent être nécessaires pour écarter la possibilité d'une TB active avant de commencer le TPT. Il n'existe pas de "norme d'excellence" en matière de précision des tests de dépistage de la tuberculose. La sensibilité des tests peut être estimée en fonction du pourcentage de personnes dont le test est positif pour une infection tuberculeuse et qui développent ensuite une maladie active, tuberculose confirmée par culture ; la spécificité du test peut être estimée en fonction du nombre de résultats faussement positifs dans les populations à très faible risque de l'infection par la tuberculose. L'adoption et la mise en œuvre de tests de dépistage de la tuberculose par les pays où la charge de morbidité est élevée restent limitées, mais elles pourraient être améliorées par des réductions de prix de ces tests et la mise au point de meilleurs tests de dépistage de la tuberculose, faciles à mettre en œuvre au point de soins dans les établissements de santé communautaires.¹²⁸

2.1 Tests cutanés à la tuberculine (TCT)

Les tests cutanés à la tuberculine sont la forme la plus courante de tests de dépistage de la tuberculose dans le monde. Ces tests sont peu coûteux et adaptés aux milieux à faibles ressources. Le test consiste en une injection intradermique de composants antigéniques de la tuberculine juste sous la peau - généralement dans le bras - et en une évaluation après 48-72 heures pour mesurer la taille de l'**induration**, c'est à dire le gonflement au site de l'injection. La taille du gonflement est associée à la force de la réponse immunitaire et indique la présence d'anticorps aux antigènes de la tuberculine. Comme certains des antigènes de la tuberculine utilisés dans le TCT sont communs à ceux utilisés dans le vaccin contre la tuberculose du Bacille Calmette- Guérin (BCG), le TCT peut indiquer une réponse immunitaire chez les personnes ayant reçu une vaccination antérieure au BCG et qui n'ont pas d'infection tuberculeuse. De tels résultats faussement positifs chez les personnes vaccinées au BCG contribuent à diminuer la spécificité de la TCT. D'autres tests cutanés tels que le test cutané C-Tb, qui pourrait bientôt être disponible sur le marché mondial, utilisent des antigènes de la tuberculose qui ne sont pas communs à ceux utilisés dans le vaccin BCG, ce qui réduit les résultats faux positifs et améliore la spécificité du test¹²⁹. Tous les tests cutanés pour l'infection à la tuberculose nécessitent une deuxième visite de suivi avec unE professionnelLE de la santé deux à trois jours après avoir reçu l'injection pour évaluer la réponse immunitaire.

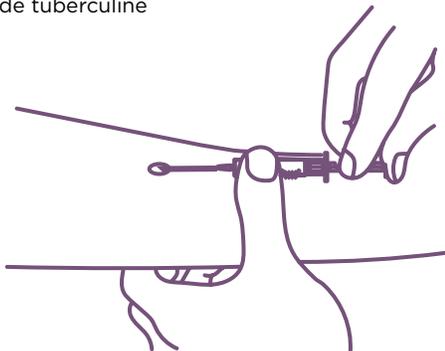
INJECTION INTRADERMIQUE:
injection réalisée juste sous la surface de la peau

INDURATION:
inflammation ou gonflement qui crée une bosse mesurable

Figure 9: Déroulement du test cutané à la tuberculine

Step 1:

Injection intradermique aux antigènes de tuberculine



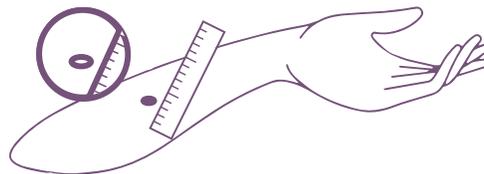
Step 2:

Attente: 48-72 heures



Step 3:

Mesure du diamètre de l'induration sur le point d'injection et interprétation du résultat



2.2 Tests de détection d'interféron-gamma (IGRA)

Les tests de détection d'interféron-gamma (IGRA) sont plus coûteux que les TCT et nécessitent une infrastructure de laboratoire importante. Les tests IGRA sont effectués en laboratoire et analysent des échantillons de sang pour détecter une réponse immunitaire aux antigènes de la tuberculose. Les antigènes de la tuberculose utilisés par les IGRA ne sont pas communs à ceux du vaccin BCG, de sorte que la spécificité des IGRA n'est pas affectée par une vaccination BCG antérieure. Les IGRA détectent et mesurent la quantité de protéines interféron gamma libérées par les globules blancs pendant la réponse immunitaire aux antigènes de la tuberculose. La libération de protéines d'interféron gamma est un aspect relativement spécifique de la réponse immunitaire aux antigènes de la tuberculose. Les IGRA peuvent produire des résultats en un jour et ont une sensibilité et une spécificité pour l'infection tuberculeuse qui sont comparables à celles du TCT¹³⁰, mais comme ils nécessitent une importante infrastructure de laboratoire, ils sont moins utilisés que les TCT dans les pays à faibles et moyens revenus. L'OMS recommande deux IGRA disponibles dans le commerce : QuantiFERON-TB Gold Plus, qui a remplacé la version précédente QuantiFERON-TB Gold In-Tube, fabriqué par Qiagen, et T-SPOT.TB, fabriqué par Oxford Immunotec.¹³¹

3. RENDRE EFFECTIF LE DROIT AU PROGRES SCIENTIFIQUE POUR LES TESTS DIAGNOSTIQUES TB

En vertu du droit au progrès scientifique, toutes les personnes exposées au risque de tuberculose ont droit à des tests de diagnostic de qualité. Cependant, rendre ce droit effectif nécessite d'identifier les **barrières systémiques** qui empêchent l'accès à des tests diagnostiques de qualité pour la tuberculose et de développer des initiatives de sensibilisation pour les traiter et les supprimer. Au niveau de la société, ces obstacles systémiques comprennent des insuffisances au niveau du financement, de la volonté politique et des effets de levier sur le marché. Au niveau individuel, ces obstacles comprennent une stigmatisation sociale importante liée à la TB, des inefficacités du système de santé entraînant de longs délais pour le diagnostic de la TB, et des **coûts catastrophiques** liés au diagnostic de la TB pour les personnes atteintes. Ces obstacles systémiques sont étroitement liés, et il est essentiel que les activistes de la lutte contre la tuberculose travaillent ensemble et de manière solidaire à tous les niveaux pour lever ces obstacles. Les activistes TB doivent faire comprendre aux gouvernements des pays, aux bailleurs de fonds internationaux et aux compagnies d'outils diagnostiques que nous n'accepterons rien de moins que les normes de soins les plus élevées pour les tests de diagnostic de la tuberculose et que nous continuerons à plaider de manière plus efficace et transformatrice jusqu'à ce que nous y parvenions.

3.1 Des prix équitables pour les outils diagnostiques TB

Les tests de diagnostic de la tuberculose devraient être gratuits pour toutes les personnes à risque de tuberculose. Les personnes évaluées pour la tuberculose ne devraient pas rencontrer de difficultés financières pour accéder à des tests diagnostiques de qualité. Pour que les pays puissent fournir des tests de diagnostic de la tuberculose gratuits conformément aux recommandations de l'OMS, les outils de diagnostic TB doivent avoir un prix équitable, de sorte qu'ils puissent être entièrement couverts par les programmes nationaux ou les régimes d'assurance maladie gouvernementaux.

BARRIERES SYSTEMIQUES:
barrières établies au sein des structures et des institutions de la société

COÛTS CATASTROPHIQUES:
les coûts des soins de santé qui représentent une charge financière énorme pour les individus et les familles

La tarification équitable signifie que ces outils doivent être évalués par rapport à leur **coût des marchandises vendues (CMV)**, c'est à dire au montant des coûts directs associés à la fabrication d'un outil de diagnostic. La tarification en fonction du volume doit également être appliquée, de sorte que les prix des outils diminuent au fur et à mesure que les volumes de vente augmentent et que les gains d'efficacité de la fabrication permettent de réduire le CMV, et in fine les coûts des outils diagnostiques. En outre, la tarification doit refléter les investissements publics et philanthropiques dans la recherche et le développement (R&D) et le déploiement d'outils de diagnostic de la tuberculose, afin de garantir que le public ne paie pas deux fois pour ces outils. Afin de garantir une tarification équitable, les coûts de la recherche et du développement ainsi que les investissements publics et philanthropiques doivent être rendus transparents. Ces points de données sont des informations de santé publique et non des "**secrets commerciaux**". La campagne « Time for \$5 », menée par la société civile, demande par exemple à Cepheid de réduire le prix des tests Xpert à 5 dollars US, afin d'aider les pays à développer les tests moléculaires rapides comme premier test de dépistage de la tuberculose pour tous (voir box 8 : campagne "Time for \$5").¹³⁶ Les sociétés de diagnostic ont la responsabilité de travailler avec les pays pour obtenir des structures de prix équitables pour les tests de diagnostic TB, afin de permettre aux pays de respecter leurs obligations en matière de droits humains, notamment de droit au progrès scientifique et de droit à la santé.

COUT DES MARCHANDISES VENDUES (CMV): coûts de fabrication d'un produit, incluant les matières premières; les ressources humaines, les frais généraux et les droits de propriété intellectuelle

SECRETS COMMERCIAUX: un type de propriété intellectuelle composé d'informations confidentielles qui procure un avantage concurrentiel à une entreprise

BOX 7: TESTS DIAGNOSTIQUES TB DANS LE CONTEXTE DE LA COVID-19

Avant le début de la pandémie de COVID-19, le diagnostic TB était l'aspect le plus difficile de la cascade de soins TB. En 2018, 3 millions de personnes - soit 30 % des personnes atteintes - n'ont pas été diagnostiquées ou n'ont pas été déclarées comme ayant été atteintes de TB.¹³² Cela est dû en partie au fait que de nombreux programmes nationaux ont continué à utiliser la microscopie à frottis comme test initial de la tuberculose, malgré sa faible sensibilité et la recommandation de l'OMS d'utiliser des tests moléculaires rapides plus sensibles comme test initial de la TB. Avant COVID-19, il fallait à de nombreuses personnes atteintes de TB jusqu'à huit semaines pour recevoir un diagnostic, et dans le contexte de COVID-19, ce délai a été prolongé, ce qui fait que les personnes atteintes de TB progressent vers des stades plus avancés de la maladie et augmentent le risque de transmission de la TB.¹³³ Dans le cadre de la réponse urgente à la pandémie de COVID-19, de nombreux laboratoires TB ont réorienté leur attention vers la COVID-19 et se sont détournés de la TB, et de nombreux instruments de dépistage de la TB tels que GeneXpert seront probablement utilisés pour le test COVID-19, ce qui pourrait entraîner une réduction de la capacité de dépistage de la TB et d'autres maladies. Entre-temps, les sociétés de diagnostic ont réorienté leurs lignes de fabrication pour produire davantage de tests COVID-19, réduisant ainsi la production de tests TB. En outre, de nombreux bailleurs de fonds et chercheursEUSEs - dans leur réponse urgente à la pandémie - ont consacré des ressources et des efforts importants à la lutte contre la COVID-19, souvent au détriment des investissements et de la recherche en cours pour mettre au point de nouveaux et meilleurs tests de dépistage de la TB.¹³⁴ Les parties prenantes de la tuberculose ne doivent pas abandonner la tuberculose dans le contexte de la COVID-19, au contraire :

- les gouvernements doivent maintenir les services de dépistage de la tuberculose en routine tout en élargissant les services pour répondre à la demande de dépistage de la COVID-19 ;
- les bailleurs ne doivent pas déplacer le financement de la tuberculose vers COVID-19 - reconnaissant que la tuberculose est déjà gravement sous-financée - et doivent plutôt augmenter les ressources globales ;
- les sociétés de diagnostic ne doivent pas dérailler la production de tests de dépistage de la tuberculose et d'autres maladies liées à la pauvreté au profit de tests COVID-19 plus rentables ;
- les chercheursEUSEs ne doivent pas abandonner la recherche sur la TB au profit de la recherche sur COVID-19 et doivent s'appuyer sur les progrès réalisés pour assurer une solide réserve de nouveaux diagnostics de la TB;
- Les activistes doivent redoubler d'efforts pour plaider en faveur de l'accès aux tests de diagnostic de la TB et tenir toutes les parties prenantes responsables du maintien de leurs engagements vis-à-vis de la TB. ¹³⁵

3.2 Adoption et mise en œuvre par les pays d'outils de diagnostic de qualité pour la tuberculose

En vertu de l'article 15 du Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels, les pays sont tenus de rendre effectif le droit au progrès scientifique pour les personnes exposées au risque de tuberculose en veillant à ce qu'elles aient accès à des tests de diagnostic de la TB de qualité¹⁴³. Toutefois, de nombreux gouvernements nationaux n'ont pas réussi à développer pleinement et à garantir l'accès aux outils de diagnostic de la TB conformément aux recommandations de l'OMS, manquant ainsi à leurs obligations en matière de droits de l'homme dans le cadre du droit au progrès scientifique. Depuis 2013, l'OMS recommande les tests moléculaires rapides comme premier test de dépistage de la TB pour toutes les personnes évaluées ; pourtant, aujourd'hui, en 2020, la microscopie de frottis, avec sa sensibilité plus faible, continue d'être utilisée comme test initial de dépistage de la TB par de nombreux pays.

La norme de soins pour la tuberculose exige des tests de sensibilité immédiats aux médicaments afin d'obtenir des informations complètes sur les schémas thérapeutiques optimaux. Pourtant, en 2018, seulement 50 % environ des personnes chez qui la TB a été diagnostiquée ont reçu un TSM pour la résistance à la rifampicine¹⁴⁴, sans parler du TSM pour les autres médicaments de première et de deuxième ligne.

Les gouvernements des pays doivent augmenter le financement national de la santé et les budgets consacrés à la tuberculose afin d'investir suffisamment dans le renforcement des systèmes de santé - y compris les infrastructures et les capacités des laboratoires - et de développer et mettre en œuvre des outils de diagnostic de qualité pour la TB. Les pays doivent également mettre à jour les politiques et les directives de mise en œuvre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et le VIH conformément aux nouvelles recommandations de l'OMS ; veiller à ce que le dépistage et les tests de diagnostic TB soient déployés et intégrés à tous les niveaux du système de santé et inclus dans la fourniture de soins actifs et passifs ; et assurer la formation du personnel de santé dans tout le pays à la mise en œuvre de nouveaux outils et algorithmes de diagnostic de la TB. Les bailleurs de fonds mondiaux ont également la responsabilité d'augmenter le financement pour aider les pays à renforcer les systèmes de santé et les laboratoires, et à se procurer des outils de diagnostic de la tuberculose de qualité à grande échelle. Par exemple, pour garantir que les fonds des bailleurs soient utilisés pour soutenir l'adoption par les pays des outils de diagnostic de la tuberculose recommandés par l'OMS, ces dernières années, des activistes de la société civile ont plaidé pour que le dépistage LAM chez les PVVS soit inclus dans les plans d'action nationaux programme PEPFAR. Suite à ce plaidoyer, le nombre de pays qui ont inclus le test LAM dans leurs plans d'action nationaux a doublé, passant de six pays en 2018 à 12 pays en 2019, mais l'utilisation globale des tests LAM reste faible.¹⁴⁵

3.3 L'accès à de nouveaux et meilleurs outils de diagnostics TB

La réalisation du droit au progrès scientifique pour les tests de diagnostic de la tuberculose exige également un investissement important dans la recherche et le développement de nouveaux et meilleurs outils conformément aux profils de produits cibles de l'OMS, qui établissent les scénarii d'utilisation idéale et les caractéristiques des outils nécessaires pour combler les lacunes en matière de diagnostic de la tuberculose et pour mettre fin à la maladie. Par exemple, la boîte à outils actuelle pour le diagnostic TB ne comprend pas de véritables tests de diagnostic de la TB au point de service qui soient rapides, précis, bon marché et sans instruments ; elle ne comprend aucun test pour détecter la progression de l'infection à la TB vers la maladie à tuberculose active ; et elle ne comprend pas de tests de diagnostic très précis pour les personnes vivant avec le VIH/sida et les enfants. Pour combler les lacunes de l'actuelle boîte à outils de diagnostic de la tuberculose, il faut que les gouvernements nationaux, les bailleurs de fonds internationaux et les sociétés de diagnostic investissent davantage dans la recherche et le développement sur la tuberculose¹⁴⁶. Les concepteurs et les fabricants de produits de diagnostic doivent solliciter un tel engagement à un stade précoce dans le développement de nouveaux outils, afin que les communautés puissent informer de manière significative sur les considérations critiques de conception et d'accès et s'assurer que les nouveaux outils de diagnostic de la tuberculose répondront aux besoins des communautés touchées par la tuberculose.

BOX 8: CAMPAGNE “TIME FOR \$5”

En 2011, la société de diagnostic Cepheid s’est associée à FIND pour mettre au point son programme de tarification préférentielle pour les pays en développement à forte charge de morbidité, en fixant le prix de son test Xpert MTB/RIF TB à 16,86 \$¹³⁷. Reconnaisant la nature changeante des tests moléculaires rapides pour la TB, en 2012, Unitaïd, le gouvernement américain et la Fondation Bill & Melinda Gates ont versé 11,1 millions de dollars à Cepheid pour “racheter à la baisse” le prix du test à 9,98 dollars pendant 10 ans, jusqu’en 2022. Même ce prix était trop élevé pour de nombreux pays, qui ne pouvaient pas se permettre d’étendre pleinement le test Xpert MTB/RIF comme test initial universel de dépistage TB, comme le recommandait l’OMS (voir box 3 : Remplacement de la microscopie à frottis comme test initial de diagnostic de la tuberculose). Même si les volumes de vente annuels de Cepheid ont augmenté, passant de moins de 2 millions de tests en 2012 à près de 12 millions de tests en 2018¹³⁸ - ce qui s’est traduit par une efficacité de fabrication substantielle et des coûts de production réduits, sans que cela réduise le prix des tests Xpert TB.

En 2019, la campagne Time for \$5, menée par la société civile, a été créée pour demander à Cepheid de baisser le prix des tests Xpert pour la tuberculose et d’autres maladies à 5 dollars US, en incluant le coût du service et de la maintenance.¹³⁹ Ce prix cible a été déterminé par une analyse indépendante du coût des marchandises vendues (CMV), qui a révélé qu’il coûte à Cepheid entre 2,95 et 4,64 dollars US pour produire chaque test Xpert pour la tuberculose.¹⁴⁰ Elle a également constaté que les gains d’efficacité de fabrication obtenus par Cepheid grâce à l’extension de la production de tests TB s’appliquent également aux tests Xpert pour d’autres maladies, comme le VIH, l’hépatite C et d’autres infections sexuellement transmissibles (IST). En outre, le développement de la technologie GeneXpert et le déploiement mondial des tests Xpert MTB/RIF ont été rendus possibles grâce à un financement public de plus de 160 millions de dollars du gouvernement des États-Unis¹⁴¹, sans parler des énormes montants des fonds publics et philanthropiques utilisés pour l’acquisition et l’extension des instruments GeneXpert et des tests Xpert de dépistage TB dans les pays à forte prévalence de la tuberculose au cours de la dernière décennie.

La campagne Time for \$5 a correspondu avec Cepheid par une série de lettres ouvertes, dans lesquelles les signataires de la société civile ont détaillé leur demande d’un prix tout compris de 5 dollars US pour tous les tests Xpert et de transparence du CMV. Cepheid a répondu que l’entreprise n’était pas d’accord avec les conclusions de l’analyse indépendante du CMV, mais qu’elle ne pouvait pas partager son CMV réel parce qu’il s’agit d’une information commerciale “sensible” et “concurrentielle”.¹⁴² Il est inacceptable que Cepheid continue à engranger des bénéfices massifs sur la vente des tests Xpert alors que les personnes atteintes de tuberculose ont un accès limité à ces tests financés par les États en raison de leur prix élevé. La campagne “Time for \$5” continue d’intensifier sa demande de transparence du CMV et de tarification équitable des tests Xpert pour la tuberculose et d’autres maladies. Pour plus d’informations sur la manière de participer à la campagne, veuillez contacter David Branigan, responsable du projet TB du TAG, à l’adresse david.branigan@treatmentactiongroup.org.

4. AGIR : EXIGER LA REDEVABILITÉ ET L'ACTION

Ce guide pour les activistes fournit des informations sur l'utilisation optimale des outils de diagnostic de la tuberculose et sur la manière dont ces outils devraient être mis en œuvre dans les systèmes de santé afin d'atteindre le plus haut niveau de soins pour le diagnostic TB. Il met également en évidence les lacunes critiques dans l'adoption et la mise en œuvre des outils de diagnostic de la tuberculose et identifie les obstacles qui limitent l'accès à des tests de diagnostic de la TB de qualité. L'élimination de ces obstacles à l'accès et le comblement des lacunes en matière de diagnostic de la tuberculose exigent la redevabilité et des actions de la part des gouvernements nationaux, des bailleurs de fonds internationaux et des entreprises de diagnostic. Les activistes peuvent:

1

Appeler les gouvernements nationaux à :

- augmenter le financement de la recherche et du développement (R&D) sur la TB afin d'atteindre ou de dépasser la part équitable du financement¹⁴⁷ et imposer des conditions de transparence du coût des marchandises vendues (CMV) et de tarification équitable - reflétant les coûts de production, les volumes et les investissements publics et philanthropiques, et ce pour tous les accords de financement de R&D avec les concepteurs/producteurs de diagnostics de la tuberculose ;
- accroître le financement national de la santé et augmenter les budgets consacrés à la tuberculose afin d'investir suffisamment dans le renforcement des systèmes de santé nationaux - y compris les infrastructures et les capacités des laboratoires et l'extension et la mise en œuvre complètes d'outils de diagnostic de qualité pour la tuberculose (conformément aux recommandations de l'OMS), tout en s'engageant dans des achats groupés avec d'autres pays et bailleurs de fonds pour se procurer des outils de diagnostic de la tuberculose au prix le plus bas possible grâce au partage des volumes; et
- mettre à jour les politiques et les directives de mise en œuvre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et le VIH conformément aux nouvelles recommandations de l'OMS, et établir des plans clairs pour l'introduction rapide, l'extension et la mise en œuvre des outils et des algorithmes de diagnostic de la tuberculose recommandés par l'OMS, notamment la formation, à l'échelle nationale, du personnel de santé et des techniciens de laboratoire à l'utilisation des nouveaux outils de diagnostic et technologies.

2

Appeler les bailleurs de fonds internationaux à :

- augmenter le financement de la R&D de nouveaux outils de diagnostic de la tuberculose, et inclure des engagements d'accès contraignants exigeant la transparence du CMV et une tarification équitable comme condition du financement de la R&D ;
- accroître le soutien financier aux pays pour qu'ils investissent dans l'introduction, l'extension complète et la mise en œuvre d'outils de diagnostic de la tuberculose de qualité, conformément aux recommandations de l'OMS;
- se coordonner entre eux et avec les pays afin d'appliquer un pouvoir d'achat collectif et un effet de levier pour négocier des prix plus bas pour les outils de diagnostic de la tuberculose reflétant le CMV, les volumes et le financement public et philanthropique, et investir dans le renforcement du savoir-faire et des capacités régionales et nationales - y compris par le transfert de technologie - pour la fabrication de diagnostics génériques.

3

Appeler les compagnies d'outils diagnostiques à :

- investir dans la R&D de nouveaux outils de diagnostic de la tuberculose conformément aux profils de produits cibles de l'OMS et faire participer les communautés - y compris les conseils consultatifs communautaires (CAB) - pour éclairer les considérations de conception et d'accès dès les premières étapes de la mise au point de ces nouveaux outils ;
- s'engager en faveur de la transparence et de structures de prix équitables et travailler avec les gouvernements, les bailleurs de fonds internationaux et d'autres parties prenantes pour élaborer des prix qui reflètent de manière transparente le coût total de possession, les volumes et les investissements publics et philanthropiques;
- veiller à ce que les nouveaux outils de diagnostic de la tuberculose soient accessibles dans tous les pays à forte charge de morbidité, que les plans de service et de maintenance - le cas échéant - soient efficaces et que leur prix soit équitable et abordable, et que la capacité de fabrication soit suffisante pour atteindre des volumes qui répondent pleinement aux besoins d'approvisionnement et de tarification de tous les pays à forte charge de morbidité.

REFERENCES

1. Committee on Economic, Social and Cultural Rights. General comment No. 25 (2020) on science and economic, social and cultural rights (article 15 (1) (b), (2), (3) and (4) of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights). Geneva: Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights; 2020. <https://undocs.org/E/C.12/GC/25>. Version française disponible sur : <https://undocs.org/fr/E/C.12/GC/25>
2. World Health Organization. Second WHO model list of essential in vitro diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2019. https://www.who.int/medical_devices/publications/EDL_2_0_Standalone.pdf?ua=1.
3. Branigan D. The right to quality TB diagnostic testing. TAGline. 2020 May; 28:1. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/05/tagline_05_2020_right_to_quality_tb_diagnostic_testing.pdf.
4. Global Coalition of TB Activists. How to protect ourselves from TB: about TB preventive treatment. New Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2020. <http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2020/03/How-to-Protect-Ourselves-from-TB-.pdf?v=7d31e0da1ab9>.
5. Global Coalition of TB Activists. Women & stigma: conversations of resilience in the war against TB. New Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2019. <http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2018/06/Women-and-Stigma-Full-Book.pdf?v=c86ee0d9d7ed>.
6. Global Coalition of TB Activists. Men & stigma: conversations of resilience in the war against TB. New Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2019. http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2019/11/MenStigma_ebook.pdf?v=7d31e0da1ab9.
7. Global Coalition of TB Activists. Childhood TB & stigma: conversations of resilience in the war against TB. New Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2019. <http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2019/11/Book-Childhood-TB-and-Stigma.pdf?v=c86ee0d9d7ed>.
8. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>.
9. Ibid.
10. Ibid.
11. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. Geneva: World Health Organization; 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84971/9789241548601_eng.pdf?sequence=1.
12. World Health Organization. Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252424/9789241511506-eng.pdf?sequence=1>.
13. Ibid.
14. Harris M, Qi A, Jeagal L, et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of artificial intelligence-based computer programs to analyze chest x-rays for pulmonary tuberculosis. PLoS ONE. 2019 Sep 3; 14(9):e0221339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221339>.
15. Stop TB Partnership and the Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). AI4HLTH website. (cited 2020 June 22). <https://www.ai4hlth.org/product-profiles/Delft-Imaging>.
16. Nash M, Kadavigere R, Andrade J, et al. Deep learning, computer-aided radiography reading for tuberculosis: a diagnostic accuracy study from a tertiary hospital in India. Sci Rep. 2020 Jan 14;10(1):210. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56589-3>.
17. Jagirdar, Ammar (Qure.ai, Mumbai, India). Personal communication with: David Branigan (Treatment Action Group, New York, NY). 2019 September 23.
18. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis.
19. Ibid.
20. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. Geneva: World Health Organization; 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181164/9789241549172_eng.pdf?sequence=1.
21. Ibid.
22. Stop TB Partnership and FIND. AI4HLTH website.
23. Jagirdar, Ammar (Qure.ai, Mumbai, India). Personal communication with: David Branigan (Treatment Action Group, New York, NY). 2019 September 23.
24. World Health Organization. High-priority target product profiles for new tuberculosis diagnostics: report of a consensus meeting. Geneva: World Health Organization; 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/135617/WHO_HTM_TB_2014.18_eng.pdf?sequence=1.
25. World Health Organization. Development of a target product profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259176/WHO-HTM-TB-2017.18-eng.pdf?sequence=1>.
26. World Health Organization. Approaches to improve sputum smear microscopy for tuberculosis diagnosis: expert group meeting report. Geneva: World Health Organization; 2009. <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/EGM%20Report%20on%20Microscopy%20Methods%20FINAL%20November%202009.pdf>.
27. 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. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44586/9789241501545_eng.pdf?sequence=1.
28. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Time for \$5: GeneXpert diagnostic tests. Geneva: Médecins Sans Frontières Access Campaign; 2019. <https://msfaccess.org/time-for-5>.

29. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
30. World Health Organization. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf?sequence=1>.
31. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-3-diagnosis---rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection>.
32. England K, Masini T, Fajardo E. Detecting tuberculosis: rapid tools but slow progress. Public Health Action. 2019 Sep 21; 9(3):80-3. <https://doi.org/10.5588/pha.19.0013>.
33. Piatek AS, Wells WA, Shen KC, Colvin CE. Realizing the “40 by 2022” commitment from the United Nations High-Level Meeting on the Fight to End Tuberculosis: what will it take to meet rapid diagnostic testing needs? Global Health: Science and Practice. 2019 Dec; 7(4):551-63. <https://doi.org/10.9745/GHSP-D-19-00244>.
34. Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) [Internet]. GeneXpert negotiated prices. (cited 2020 June 23). <https://www.finddx.org/pricing/genexpert/>.
35. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
36. Ibid.
37. Ibid.
38. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 diagnostics catalog. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020. <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>.
39. Ibid.
40. Deborggraeve, Stijn (MSF Access Campaign, Brussels, Belgium). Personal communication with: David Branigan (Treatment Action Group, New York, NY). 2020 February 25.
41. Ibid.
42. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
43. Primer Design [Internet]. Beginner's Guide to Real-Time PCR. (cited 2020 June 6). http://www.primerdesign.co.uk/assets/files/beginners_guide_to_real_time_pcr.pdf.
44. Nalugwa T, Shete PB, Nantale M, et al. Challenges with scale-up of GeneXpert MTB/RIF in Uganda: a health systems perspective. BMC Health Serv Res. 2020 March; 20, 162. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-4997-x>.
45. Albert H, Purcell R, Wang YY, et al. Designing an optimized diagnostic network to improve access to TB diagnosis and treatment in Lesotho. PLoS One. 2020 Jun 3; 15(6): e0233620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233620>.
46. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
47. The South African Medical Research Council (SAMRC) and the Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) (Press Release). FIND and SAMRC team up to tackle childhood TB diagnosis. 2018 March 23. https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2018/03/PRESS-RELEASE-paediatric-TB_SPK_FINAL.pdf.
48. KNCV Tuberculosis Foundation [Internet]. SOS Stool method brings Xpert TB diagnosis closer to children. 2020 Jan 28 (cited 2020 June 23). <https://www.kncvtbc.org/en/2020/01/28/sos-stool-method-brings-xpert-tb-diagnosis-closer-to-children/>.
49. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
50. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019.
51. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
52. Gupta-Wright A, Corbett EL, van Oosterhout JJ, et al. Rapid urine-based screening for tuberculosis in HIV-positive patients admitted to hospital in Africa (STAMP): a pragmatic, multicentre, parallel-group, double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2018 Jul 28; 392(10144):292-301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31267-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31267-4).
53. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
54. Mishra H, Reeve BWP, Palmer Z, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculosis in an HIV-endemic setting with a high burden of previous tuberculosis: a two-cohort diagnostic accuracy study. Lancet Respir Med. 2020 Feb 14; 8(4):368-82. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30370-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30370-4).
55. Cepheid [Internet]. GeneXpert Systems. (cited 2020 June 7). https://www.cepheid.com/en_US/systems/GeneXpert-Family-of-Systems/GeneXpert-System.

56. World Health Organization. Xpert MTB/RIF implementation manual. Technical and operational 'how-to': practical considerations. Geneva: World Health Organization; 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112469/9789241506700_eng.pdf?sequence=1.
57. Nalugwa T, Shete PB, Nantale M, et al. Challenges with scale-up of GeneXpert MTB/RIF in Uganda: a health systems perspective.
58. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
59. Lee DJ, Kumarasamy N, Resch SC, et al. Rapid, point-of-care diagnosis of tuberculosis with novel Truenat assay: cost-effectiveness analysis for India's public sector. *PLoS One*. 2019 Jul 2; 14(7):e0218890. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218890>.
60. Stop TB Partnership. Practical considerations for implementation of Truenat. Geneva: Stop TB Partnership; 2020. <http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/wd/Practical%20Considerations%20for%20Implementation%20of%20Truenat.pdf>.
61. Molbio [Internet]. Our products. (cited 2020 June 7). <http://www.molbiodiagnostics.com/>.
62. Cepheid [Internet]. Simplified workflows for better outcomes. (cited 2020 July 6). https://www.cepheid.com/en_US/impact/simplified-workflow-connectivity.
63. Molbio [Internet]. Home. (cited 2020 July 6). <http://www.molbiodiagnostics.com/>.
64. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
65. World Health Organization. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249154/9789241511186-eng.pdf?sequence=1>.
66. Ibid.
67. Stop TB Partnership Global Drug Facility. LOOPAMP (LAMP) test technical information note. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020. http://stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/LAMP_info_note.pdf.
68. Ibid.
69. World Health Organization. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis.
70. Broger T, Nicol MP, Székely R, et al. Diagnostic accuracy of a novel tuberculosis point-of-care urine lipoarabinomannan assay for people living with HIV: a meta-analysis of individual in- and outpatient data. *PLoS Medicine*. 2020 May 1; 17(5): e1003113. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003113>.
71. Ibid.
72. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update (2019). Geneva: World Health Organization; 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329479/9789241550604-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>.
73. Peter JG, Zijenah LS, Chanda D, et al. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 19; 387(10024):1187-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01092-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01092-2).
74. Lawn SD, Gupta-Wright A. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is indicative of disseminated TB with renal involvement in patients living with HIV and advanced immunodeficiency: evidence and implications. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016 Mar; 110(3):180-5. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trw008>.
75. Almeida A. An activist's guide to the LAM test. New York: Treatment Action Group; 2020. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/02/activists_guide_tb_lam.pdf.
76. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 diagnostics catalog.
77. Yakhelef N, Audibert M, Ferlazzo G, et al. Cost-effectiveness of diagnostic algorithms including lateral-flow urine lipoarabinomannan for HIV-positive patients with symptoms of tuberculosis. *PLoS One*. 2020 Jan 30; 15(1): e0227138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227138>.
78. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update (2019).
79. World Health Organization. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193633/9789241509633_eng.pdf?sequence=1.
80. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: Policy update (2019).
81. Lawn SD, Kerkhoff AD, Burton R, et al. Diagnostic accuracy, incremental yield and prognostic value of Determine TB-LAM for routine diagnostic testing for tuberculosis in HIV-infected patients requiring acute hospital admission in South Africa: a prospective cohort. *BMC Med*. 2017 Mar 21; 15:67. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0822-8>.
82. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/who-operational-handbook-on-tuberculosis-module-3-diagnosis---rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection>.
83. Singhroy DN, MacLean E, Kohli M, et al. Adoption and uptake of the lateral flow urine LAM test in countries with high tuberculosis and HIV/AIDS burden: current landscape and barriers [version 2; peer review: 2 approved]. *Gates Open Res*. 2020 Apr 7; 4:24. <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.13112.2>.

84. Almeida A. An activist's guide to the LAM test.
85. Broger T, Sossen B, du Toit E, et al. Novel lipoarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2019 Aug 1; 19(8):852-861. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30001-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30001-5).
86. Almeida A. An activist's guide to the LAM test.
87. Branigan D. Availability of LAM testing in countries with high burdens of TB and HIV. New York: Treatment Action Group; 2020. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/02/availability_dashboard.pdf.
88. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 Diagnostics catalog.
89. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin: policy update. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250586/9789241511261-eng.pdf?sequence=1>.
90. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1>.
91. Gardee Y, Dreyer AW, Koornhof HJ, et al. Evaluation of the GenoType MTBDRsl version 2.0 assay for second-line drug resistance detection of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in South Africa. *J Clin Microbiol*. 2017 Mar; 55(3):791-800. <https://doi.org/10.1128/JCM.01865-16>.
92. World Health Organization. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275469/9789241514842-eng.pdf?ua=1>.
93. Xie YL, Chakravorty S, Armstrong DT, et al. Evaluation of a rapid molecular drug-susceptibility test for tuberculosis. *New Engl J Med*. 2017 Sept 14; 377:1043-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614915>.
94. Abbott [Internet]. Abbott RealTime MTB RIF/INH Resistance. (cited 2020 June 7). <https://www.molecular.abbott/int/en/products/infectious-disease/realtime-mtb-rif-inh-resistance>.
95. Shah M, Paradis S, Betz J, et al. Multicenter study of the accuracy of the BD MAX multidrug-resistant tuberculosis assay for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and mutations associated with resistance to rifampin and isoniazid. *Clin Infect Dis*. 2019 Sept 27; ciz932. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz932>.
96. Roche [Internet]. cobas MTB-RIF/INH. (cited 2020 June 7). <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-mtb-rif-inh.html#productSpecs>.
97. Hillemann D, Haasis C, Andres S, Behn T, Kranzer K. Validation of the FluoroType MTBDR assay for detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol*. 2018 May; 56(6):e00072-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00072-18>.
98. Whitfield MG, Marras SAE, Warren RM, et al. Rapid pyrazinamide drug susceptibility testing using a closed-tube PCR assay of the entire *pncA* gene. *Sci Rep*. 2020 Mar 6; 10:4234. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61286-7>.
99. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
100. McKenna L. An activist's guide to treatment for drug-resistant tuberculosis. New York: Treatment Action Group; 2020. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-treatment-for-drug-resistant-tuberculosis>.
101. Hillemann D, Haasis C, Andres S, et al. Validation of the FluoroType MTBDR assay for detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates.
102. Stop TB Partnership. Implementation of ERPD-approved molecular tests for detection of TB and resistance to rifampicin and isoniazid Stop TB information note. Geneva: Stop TB Partnership; 2020. <http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/wd/ERPDP%20approved%20TB%20diagnostics%20info%20note.pdf>.
103. MacLean E, Kohli M, Weber SF, et al. Advances in molecular diagnosis of TB. *J Clin Microbiol*. Forthcoming 2020.
104. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin.
105. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs.
106. Hain Lifescience [Internet]. GenoType MTBDRplus VER 2.0. (cited 2020 July 6). <https://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/tuberculosis/genotype-mtbdplus.html>.
107. Global Laboratory Initiative. Line probe assays for drug-resistant tuberculosis detection: interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2018. http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/LPA_test_web_ready.pdf.
108. World Health Organization. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis.
109. World Health Organization. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf?ua=1>.
110. World Health Organization. Approaches to improve sputum smear microscopy for tuberculosis diagnosis: expert group meeting report.
111. Lu C, Liu Q, Sarma A, et al. A systematic review of reported cost for smear and culture tests during multidrug-resistant tuberculosis treatment. *PLoS One*. 2013 Feb 15; 8(2):e56074. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056074>.
112. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf.

113. Shah M, Chihota V, Coetzee G, Churchyard G, Dorman SE. Comparison of laboratory costs of rapid molecular tests and conventional diagnostics for detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis in South Africa. *BMC Infect Dis.* 2013 Jul 29; 13:352. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-352>.
114. Chihota VN, Grant AD, Fielding K, et al. Liquid vs. solid culture for tuberculosis: performance and cost in a resource-constrained setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 Aug ;14(8):1024-1031. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20626948/>.
115. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.
116. Schluger NW, Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB. *Chest.* 2010 Dec; 138(6):1456–63. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0366>.
117. Faust L, Ruhwald M, Schumacher S, Pai M. How are high burden countries implementing policies and tools for latent tuberculosis infection? A survey of current practices and barriers. *Health Sci Rep.* 2020 May 3; 3(2):e158. <https://doi.org/10.1002/hsr2.158>.
118. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf?sequence=1>.
119. Shafeque A, Bigio J, Hogan CA, Pai M, Banaei N. Fourth generation QuantiFERON-TB Gold-Plus: what is the evidence? *J Clin Microbiol.* 2020 June; JCM.01950-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01950-19>.
120. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 Diagnostics catalog.
121. Schluger NW, Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB.
122. Stop TB Partnership Global Drug Facility. July 2020 Diagnostics catalog. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020. <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>.
123. World Health Organization [Internet]. Tuberculosis key facts. 24 March 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
124. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management.
125. Ibid.
126. Penn-Nicholson A, Mbandi SK, Thompson E, et al. RISK6, a 6-gene transcriptomic signature of TB disease risk, diagnosis and treatment response. *Sci Rep.* 2020 May 25; 10, 8629. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65043-8>.
127. Frick M. An activist's guide to rifapentine for the treatment of TB infection. New York: Treatment Action Group; 2020. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/04/rifapentine_guide_2020.pdf.
128. Faust L, Ruhwald M, Schumacher S, Pai M. How are high burden countries implementing policies and tools for latent tuberculosis infection? A survey of current practices and barriers.
129. Ruhwald M, Andersen PL. New tests for detection of Mycobacterium tuberculosis infection: sufficient to meet the WHO 2035 targets? *Future Microbiol.* 2016 Aug 22; 11(9):1101–4. <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0131>.
130. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management.
131. Ibid.
132. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019.
133. Treatment Action Group [Internet]. Podcast with Dr. Madhukar Pai: TB diagnostics advocacy in the context of COVID-19. 2020 June 12 (cited 2020 June 23). <https://www.treatmentactiongroup.org/webinar/podcast-with-dr-madhukar-pai-tb-diagnostics-advocacy-in-the-context-of-covid-19/>.
134. Venkatesan P. COVID-19 diagnostics—not at the expense of other diseases. *Lancet Microbe.* 2020 June 1; 1(2):E64. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30041-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30041-0).
135. Treatment Action Group [Internet]. Podcast with Dr. Madhukar Pai.
136. TB Online [Internet]. Time to lower the price of Xpert cartridges to \$5. (cited 2020 June 24). <http://tbonline.info/posts/2020/4/4/time-lower-price-xpert-cartridges-us-5/>.
137. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Time for \$5: GeneXpert diagnostic tests.
138. Van Gemert, Wayne (Stop TB Partnership Global Drug Facility, Geneva, Switzerland). Personal communication with: David Branigan (Treatment Action Group, New York, NY). 2019 October 7.
139. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Time for \$5: GeneXpert diagnostic tests.
140. Cambridge Consultants/Médecins Sans Frontières (MSF). Cost of goods and manufacturing analysis of GeneXpert cartridges. 2019 March 27. https://msfaccess.org/sites/default/files/2019-12/2018%20COGS%20analysis%20of%20Xpert%20MTB_RIF%20Ultra%20cartridges.pdf.
141. World Health Organization. Global investments in tuberculosis research and development: past, present and future. A policy paper prepared for the first WHO global ministerial conference on ending tuberculosis in the sustainable development era: a multisectoral response. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259412/9789241513326-eng.pdf;jsessionid=1CF87486B75690AB1FC3BFE2978CBFF?sequence=1>.
142. TB Online [Internet]. Time to lower the price of Xpert cartridges to \$5.
143. Branigan D. The right to quality TB diagnostic testing.

144. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019.
145. Branigan D, Mabote L, Makone A, et al. Impact of civil society advocacy on the introduction of TB LAM testing in PEPFAR-eligible countries. 51st Union World Conference on Lung Health. Forthcoming 2020.
146. Barr L. Tuberculosis research funding trends 2005-2018. New York: Treatment Action Group; 2019. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2019/12/tbrd_2019_web.pdf.
147. Ibid.

TAG

Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org

90 Broad Street, Suite 2503 New York, NY 10004

Tel 212.253.7922, Fax 212.253.7923

tag@treatmentactiongroup.org