



HAL
open science

Place de la biologie moléculaire dans le diagnostic de la tuberculose

Florence Morel, Jérémy Jaffré, Wladimir Sougakoff, Alexandra Aubry, Nicolas Véziris

► **To cite this version:**

Florence Morel, Jérémy Jaffré, Wladimir Sougakoff, Alexandra Aubry, Nicolas Véziris. Place de la biologie moléculaire dans le diagnostic de la tuberculose. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2020, 37 (5), pp.412-416. 10.1016/j.rmr.2019.09.004 . hal-02880877

HAL Id: hal-02880877

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02880877v1>

Submitted on 25 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Rubrique : Revue générale

Place de la biologie moléculaire dans le diagnostic de la tuberculose

Florence MOREL¹, Jérémy JAFFRÉ¹, Wladimir SOUGAKOFF¹, Alexandra AUBRY¹,
Nicolas VEZIRIS²

¹ Sorbonne Universités, Inserm, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (Cimi-Paris), UMR 1135, Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, Centre National de Référence des Mycobactéries, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris

² Sorbonne Universités, Inserm, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (Cimi-Paris), UMR 1135, Département de Bactériologie, Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien, Centre National de Référence des Mycobactéries, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris

Contributions à l'étude : FM c, JJ d, WS d, AA d, NV c

Auteur-correspondant :

- Nicolas Veziris, Département de Bactériologie, Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012, Paris
- Tel : (33) 1 49 28 30 41
- Fax : (33) 1 49 28 24 72
- e-mail : nicolas.veziris@sorbonne-universite.fr

Résumé

La tuberculose est due au complexe *M. tuberculosis*, dont la croissance lente entraîne un long délai de rendu des tests phénotypiques utilisés pour le diagnostic bactériologique.

La biologie moléculaire a réduit considérablement ce délai, notamment grâce au déploiement de la méthode Xpert® MTB/RIF (Cepheid), qui permet de détecter le complexe *M. tuberculosis* et la résistance à la rifampicine en 2 heures. D'autres tests détectant en plus la résistance à l'isoniazide et aux antituberculeux de seconde ligne ont été développés. Cependant, les performances de ces tests sont nettement moins bonnes si l'examen microscopique est négatif. Il est donc crucial de restreindre leur indication aux fortes suspicions cliniques. Les tests de détection de la résistance n'explorent que certaines positions caractérisées ; or toutes les mutations responsables de l'acquisition de résistance ne sont pas connues. De plus, les performances sont variables pour les différents antituberculeux. L'avènement du séquençage génomique est une perspective prometteuse. La faisabilité en routine doit encore être évaluée et l'analyse des données reste à standardiser. L'essor des techniques de biologie moléculaire a révolutionné le diagnostic de la tuberculose et de la résistance. Cependant, elles restent des tests de dépistage dont les résultats doivent être confrontés aux méthodes phénotypiques de référence.

Mots-clés (5) : tuberculose, diagnostic, biologie moléculaire, valeur prédictive des tests, antituberculeux

Place de la biologie moléculaire dans le diagnostic de la tuberculose

Molecular diagnosis of tuberculosis

Summary

Tuberculosis is caused by the *M. tuberculosis* complex. Its slow growth delays the bacteriological diagnosis based on phenotypic tests. Molecular biology has significantly reduced this delay, notably thanks to the deployment of the Xpert® MTB/RIF method (Cepheid), which detects the *M. tuberculosis* complex and rifampicin resistance in 2 hours. Other tests detecting isoniazid and second-line antituberculous drugs resistance have been developed. However, the performances of molecular tests are significantly reduced if the acid-fast bacilli microscopy screening is negative. It is therefore crucial to limit their indication to strong clinical suspicions. Resistance detection tests only explore characterized positions; however, not all drug-resistance mutations are known. Moreover, the performances vary for the different antituberculous drugs. The advent of genomic sequencing is promising. Its integration in routine-workflow still needs to be evaluated and the data analysis remains to be standardized. The rise of molecular biology techniques has revolutionized the diagnosis of tuberculosis and resistance. However, they remain screening tests; results have to be confirmed by phenotypic reference methods.

Key-words (5): tuberculosis, diagnosis, molecular biology, predictive value of tests, antitubercular agents

La tuberculose est une infection due aux bactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis sensu stricto* ou bacille de Koch, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. cannetii*, *M. orygis*, *M. caprae*). Le diagnostic bactériologique repose depuis la première description de *M. tuberculosis* sur des techniques phénotypiques. Ces dernières s'attachent à caractériser le comportement de la bactérie : modification après coloration, croissance dans certains milieux de culture en présence ou pas d'antibiotiques, etc.

En dehors de l'examen microscopique après coloration, toutes ces techniques nécessitent une phase de croissance *in vitro* (également appelée culture). Compte-tenu de la lenteur de division de *M. tuberculosis* (environ 12 à 24 h) [1], la détection d'une culture positive se fait après un délai qui se compte en semaines. Les stratégies diagnostiques et thérapeutiques se sont adaptées à cette lenteur et ont en particulier inclus l'absence de connaissance de la sensibilité aux antibiotiques au début du traitement, conduisant à la quadrithérapie actuelle qui permet de s'assurer de l'activité contre les souches sensibles mais également résistantes à l'isoniazide.

1. Diagnostic de la tuberculose maladie

Les tests génotypiques reposant sur l'amplification et la détection des acides nucléiques (ADN ou ARN) permettent de s'affranchir de l'étape de culture et donc d'envisager un raccourcissement des délais de diagnostic de la tuberculose. En pratique ces tests se sont avérés tout à fait performants sur des prélèvements avec bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) à l'examen microscopique et ont permis dans ces cas de confirmer que ces BAAR appartenaient bien au complexe *M. tuberculosis* et non pas à une espèce de mycobactérie non tuberculeuse. Les

performances sont beaucoup moins bonnes sur les prélèvements dans lesquels on ne voit pas de BAAR à l'examen microscopique. En effet, parmi ces derniers la proportion de ceux qui contiennent effectivement des bacilles tuberculeux (qui seront *in fine* positifs en culture) est très faible, soit de l'ordre de 5%. Par conséquent, les quelques faux positifs générés par le petit manque de spécificité des tests génotypiques se trouvent être aussi nombreux que les quelques vrais positifs. La valeur prédictive positive (VPP) de ces tests sur prélèvements BAAR négatifs est donc très faible. Devant ce constat, deux pistes d'amélioration sont possibles : 1) Améliorer les performances intrinsèques des tests génotypiques et 2) Mieux cibler les indications de ces tests.

L'amélioration des performances des tests est difficile à apprécier à la lecture de la littérature. En effet, les premières études d'un test sont souvent très encourageantes par rapport aux performances constatées en routine. Le tableau 1 montre l'évolution de la sensibilité sur plusieurs générations et met en évidence une grande hétérogénéité. Si la dernière version du test Xpert® MTB/RIF dite Ultra semble présenter une meilleure sensibilité par rapport à la version originale, il faut savoir que ce gain de sensibilité s'est fait au prix d'une moins bonne spécificité qui va donc se traduire par une nouvelle baisse de la VPP [2,3]. L'augmentation de sensibilité peut donc avoir un intérêt dans des pays de prévalence élevée de tuberculose tandis que dans des pays de faible prévalence, c'est la spécificité qui est la plus importante.

L'option la plus réaliste pour améliorer la VPP est de bien sélectionner les indications des tests génotypiques pour le diagnostic de tuberculose. De ce fait la probabilité de tuberculose dite pré-test étant améliorée, la VPP s'améliorera aussi. Par exemple, si le test Xpert® MTB/RIF est fait en France sur un patient HIV+, SDF, avec toux depuis plus de deux semaines [4] la VPP devrait monter à 92%. En pratique, si un tel

test a été fait sur un patient ayant une faible suspicion clinique et qu'il revient positif, il convient de refaire le test sur un autre prélèvement avant de retenir le diagnostic. Un tel raisonnement est appliqué couramment depuis des années pour la sérologie VIH.

Points forts à retenir : La biologie moléculaire permet de réduire considérablement le délai diagnostique de la tuberculose. Cependant, les performances des tests sont nettement moins bonnes dans le cas d'un examen microscopique négatif. Ainsi, il est crucial de bien cibler les indications du diagnostic moléculaire en fonction du niveau de suspicion clinique et des résultats de l'examen microscopique.

2. Diagnostic de la résistance aux antituberculeux

La résistance aux antituberculeux émerge quand un traitement est administré en monothérapie, on parle alors de résistance acquise ou secondaire. Un patient hébergeant une telle souche peut s'il a une tuberculose contagieuse, contaminer son entourage qui aura alors une tuberculose avec résistance d'emblée, on parlera alors de résistance primaire. Du fait de cette transmission interhumaine, il n'est pas possible de prévoir la sensibilité aux antibiotiques devant un nouveau cas de tuberculose (à part si on connaît le contaminateur), et il est donc indispensable de réaliser une mesure de la sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme).

Comme pour l'identification, la première méthode décrite et qui reste la référence à ce jour, est une méthode phénotypique. Il s'agit de la méthode des proportions. Il faut rappeler ici que c'est une méthode mise au point en France et dont l'article princeps a été publié dans l'ancêtre de la Revue des Maladies Respiratoires qui s'appelait

alors la Revue de Tuberculose et de Pneumologie [5]. Sans rentrer dans les détails de cette méthode, il faut savoir qu'elle a été élaborée pour dépasser une complexité propre à la tuberculose qui est la lenteur du processus de sélection de mutants résistants. Cette lenteur a pour conséquence la coexistence pendant plusieurs mois de bacilles résistants et sensibles chez un même patient. La méthode des proportions mesure précisément cette proportion de bacilles résistants au sein de la population bacillaire totale. Par convention il a été défini une proportion critique de bacilles résistants au sein de de la population totale de 1%. Quand la population bacillaire résistante dépasse 1% de la population totale, la souche est catégorisée comme résistante.

L'inconvénient des méthodes phénotypiques est leur délai, le résultat est en général disponible 1 à 2 mois après le début du traitement. Le diagnostic génotypique de la résistance aux antituberculeux repose lui, sur la mise en évidence de mutations dans des gènes impliqués dans la résistance. Les tests moléculaires de détection de la résistance aux antituberculeux ont permis de considérablement diminuer le délai de rendu, en l'abaissant à 2-3 jours. Ces tests nécessitent donc de connaître les gènes impliqués dans la résistance et l'impact de chaque mutation sur celle-ci. C'est la raison pour laquelle, les tests commercialisés en France reposent sur l'analyse de certaines positions qui sont connues comme impliquées dans la résistance. L'avantage de cette approche est que la spécificité est en général très bonne mais pas la sensibilité, ce qui se traduit par une bonne VPP mais une moins bonne VPN. Dit autrement, ces tests font le diagnostic de la résistance mais pas de la sensibilité aux antibiotiques. Les kits commercialisés en France (tels que les kits Genotype® MTBDR*plus* et MTBDR*s*l, Hain Lifesciences) peuvent être utilisés avec de l'ADN

extrait à partir de colonies bactériennes obtenues par culture mais également directement à partir de prélèvements cliniques.

Le test le plus répandu est celui qui fait le diagnostic de la résistance à la rifampicine. Il repose sur l'analyse d'une petite portion du gène *rpoB* (qui code la sous unité bêta de l'ARN polymerase qui est la cible de la rifampicine). La première démonstration de la possibilité de ce diagnostic génotypique date de 25 ans [6], mais c'est la technologie totalement automatisée de PCR en temps réel Xpert® MTB/RIF (Cepheid) qui, il y a une dizaine d'années, a démocratisé ce diagnostic en le rendant accessible à des laboratoires non équipés pour le diagnostic moléculaire [7]. Ce test, qui permet en environ 2 heures de détecter à la fois le complexe *M. tuberculosis* et la résistance à la rifampicine, est désormais recommandé en France pour tout nouveau cas de tuberculose qu'il soit diagnostiqué par culture ou sur prélèvement par l'examen microscopique (BAAR +) [8]. Cette recommandation est rendue possible par la diffusion large de la technique Xpert® MTB/RIF et est justifiée par le fait que 90% des souches résistantes à la rifampicine le sont aussi à l'isoniazide et sont donc multirésistantes. Leur identification rapide permet donc de mettre en route précocement une prise en charge diagnostique et thérapeutique adaptée, mais aussi de prévenir la sélection de bacilles résistants. Il faut toutefois noter que les limites annoncées plus haut s'appliquent ici aussi. Un diagnostic de résistance à la rifampicine chez un patient sans facteurs de risque de résistance, a 1 chance sur 2 d'être un faux résistant. Il convient dans ce cas de figure de répéter le test, idéalement sur un autre prélèvement avec une autre technique.

S'agissant des autres antituberculeux, les performances sont variables allant de bonnes pour l'isoniazide et les fluoroquinolones à médiocres pour la kanamycine ou l'éthambutol (cf tableau 2). On voit donc que le diagnostic génotypique des

résistances aux antituberculeux a fait de grands progrès et permet aujourd'hui une accélération du diagnostic des résistances. Il faut toutefois connaître quelques limites de ces tests : 1) tous les mécanismes de résistance ne sont pas connus, les tests actuels ne reposant que sur l'analyse d'une portion du génome ont par définition une sensibilité <100% [9], 2) certaines mutations ne confèrent pas la résistance voire peuvent conférer une sensibilité accrue [10–12], 3) toutes les mutations ne sont pas équivalentes dans le niveau de résistance qu'elles entraînent, 4) les techniques génotypiques ont des performances médiocres en cas de population hétérogène qui est la situation pour laquelle la méthode des proportions a été mise au point (cf supra) [13–15]. Pour toutes ces raisons, les tests génotypiques de diagnostic de la résistance aux antituberculeux doivent être considérés aujourd'hui comme des tests de dépistage qui nécessitent la confirmation par la technique de référence qui reste l'antibiogramme phénotypique.

Enfin, les techniques de séquençage complet du génome permettent en théorie de s'affranchir des limites des tests actuels puisqu'au lieu de n'étudier qu'une portion du génome, elles l'analysent entièrement. Cependant, les données générées par ces nouvelles techniques sont volumineuses, et nécessitent l'implémentation d'algorithmes d'analyse standardisés. Les premières études montrent effectivement des performances meilleures mais qui ne sont pour l'instant pas encore applicables en routine car 1) elles restent hétérogènes d'une étude à l'autre [16,17], 2) des résultats prometteurs n'ont pas encore été confirmés dans des études de routine prenant en compte les délais de prise en charge des patients [18,19].

Points forts à retenir : L'antibiogramme phénotypique reste la méthode de référence pour le diagnostic de la résistance aux antituberculeux. Cependant, son délai de rendu est long (un à deux mois). Les tests moléculaires de détection de la

résistance aux antituberculeux qui sont très spécifiques mais peu sensibles, ont permis d'abaisser considérablement ce délai à 2-3 jours. La technologie Xpert® MTB/RIF (Cepheid) a permis à de nombreux laboratoires de faire le diagnostic de la résistance à la rifampicine. Ce test est désormais recommandé en France pour tout nouveau cas de tuberculose du fait de la probabilité très élevée de multirésistance en cas de détection de résistance à la rifampicine. Cependant, les tests moléculaires restent des tests de dépistage dont les résultats doivent être confirmés par l'antibiogramme phénotypique.

Intérêts en lien avec le thème du manuscrit : aucun

Références

- [1] Harshey RM, Ramakrishnan T. Rate of ribonucleic acid chain growth in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *J Bacteriol* 1977;129:616–22.
- [2] Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, Nabeta P, Armstrong DT, King B, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis* 2017. doi:10.1016/S1473-3099(17)30691-6.
- [3] Kendall EA, Schumacher SG, Denkinge CM, Dowdy DW. Estimated clinical impact of the Xpert MTB/RIF Ultra cartridge for diagnosis of pulmonary tuberculosis: A modeling study. *PLOS Med* 2017;14:e1002472. doi:10.1371/journal.pmed.1002472.
- [4] Guthmann J-P. Épidémiologie de la tuberculose en France en 2015. Impact de la suspension de l'obligation vaccinale BCG sur la tuberculose de l'enfant, 2007-2015 2017:11.
- [5] Canetti G, Rist N, Grosset J. Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions: méthodologie, critères de résistance, résultats, interprétation. *Rev Tuberc Pneumol* 1963;27:217–72.
- [6] Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993;341:647–50.
- [7] Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005–15. doi:10.1056/NEJMoa0907847.
- [8] HCSP. Tuberculoses à bacilles résistants : diagnostic et prise en charge. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014.

- [9] Makhado NA, Matabane E, Faccin M, Pinçon C, Jouet A, Boutachkout F, et al. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa undetected by WHO-endorsed commercial tests: an observational study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1350–9. doi:10.1016/S1473-3099(18)30496-1.
- [10] Aubry A, Sougakoff W, Bodzongo P, Delcroix G, Armand S, Millot G, et al. First evaluation of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Congo revealed misdetection of fluoroquinolone resistance by line probe assay due to a double substitution T80A-A90G in GyrA. *PloS One* 2014;9:e95083. doi:10.1371/journal.pone.0095083.
- [11] Villellas C, Coeck N, Meehan CJ, Lounis N, de Jong B, Rigouts L, et al. Unexpected high prevalence of resistance-associated Rv0678 variants in MDR-TB patients without documented prior use of clofazimine or bedaquiline. *J Antimicrob Chemother* 2016. doi:10.1093/jac/dkw502.
- [12] Bernard C, Veziris N, Brossier F, Sougakoff W, Jarlier V, Robert J, et al. Molecular diagnosis of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:1519–24. doi:10.1128/AAC.04058-14.
- [13] Folkvardsen DB, Svensson E, Thomsen VØ, Rasmussen EM, Bang D, Werngren J, et al. Can molecular methods detect 1% isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*? *J Clin Microbiol* 2013. doi:10.1128/JCM.00472-13.
- [14] Zetola NM, Shin SS, Tumedi KA, Moeti K, Ncube R, Nicol M, et al. Mixed *Mycobacterium tuberculosis* complex infections and false-negative results for rifampin resistance by GeneXpert MTB/RIF are associated with poor clinical outcomes. *J Clin Microbiol* 2014;52:2422–9. doi:10.1128/JCM.02489-13.
- [15] Bernard C, Aubry A, Chauffour A, Brossier F, Robert J, Veziris N. In vivo *Mycobacterium tuberculosis* fluoroquinolone resistance emergence: a complex

- phenomenon poorly detected by current diagnostic tests. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:3465–72. doi:10.1093/jac/dkw344.
- [16] Papaventsis D, Casali N, Kontsevaya I, Drobniewski F, Cirillo DM, Nikolayevskyy V. Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* for detection of drug resistance: a systematic review. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2017;23:61–8. doi:10.1016/j.cmi.2016.09.008.
- [17] Quan TP, Bawa Z, Foster D, Walker T, Del Ojo Elias C, Rathod P, et al. Evaluation of Whole-Genome Sequencing for Mycobacterial Species Identification and Drug Susceptibility Testing in a Clinical Setting: a Large-Scale Prospective Assessment of Performance against Line Probe Assays and Phenotyping. *J Clin Microbiol* 2018;56. doi:10.1128/JCM.01480-17.
- [18] Shea J, Halse TA, Lapierre P, Shudt M, Kohlerschmidt D, Van Roey P, et al. Comprehensive Whole-Genome Sequencing and Reporting of Drug Resistance Profiles on Clinical Cases of *Mycobacterium tuberculosis* in New York State. *J Clin Microbiol* 2017;55:1871–82. doi:10.1128/JCM.00298-17.
- [19] CRyPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project, Allix-Béguec C, Arandjelovic I, Bi L, Beckert P, Bonnet M, et al. Prediction of Susceptibility to First-Line Tuberculosis Drugs by DNA Sequencing. *N Engl J Med* 2018;379:1403–15. doi:10.1056/NEJMoa1800474.
- [20] Sarmiento OL, Weigle KA, Alexander J, Weber DJ, Miller WC. Assessment by meta-analysis of PCR for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:3233–40.
- [21] Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults.

Cochrane Database Syst Rev 2014:CD009593.
doi:10.1002/14651858.CD009593.pub3.

[22] Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD009593.
doi:10.1002/14651858.CD009593.pub2.

[23] Feng Y, Liu S, Wang Q, Wang L, Tang S, Wang J, et al. Rapid Diagnosis of Drug Resistance to Fluoroquinolones, Amikacin, Capreomycin, Kanamycin and Ethambutol Using Genotype MTBDRsl Assay: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013;8:e55292. doi:10.1371/journal.pone.0055292.

[24] Brossier F, Guindo D, Pham A, Reibel F, Sougakoff W, Veziris N, et al. Performance of the New Version (v2.0) of the GenoType MTBDRsl Test for Detection of Resistance to Second-Line Drugs in Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Complex Strains. *J Clin Microbiol* 2016;54:1573–80. doi:10.1128/JCM.00051-16.

[25] Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2008;32:1165–74. doi:10.1183/09031936.00061808.

Tableau 1 : sensibilité des tests génotypiques pour la détection de *M. tuberculosis complex* parmi des prélèvements respiratoires sans BAAR à l'examen microscopique (M-) [2,7,20,21]

Référence	Type d'étude	Technologie	Sensibilité parmi M-respiratoires
Sarmiento, JCM 2003	Méta-analyse	Plusieurs	72%
Boehme, NEJM 2010	Etude prospective	Xpert® MTB/RIF	72%
Steingart, Cochrane 2014	Méta-analyse	Xpert® MTB/RIF	67%
Dorman, LID 2018	Etude prospective	Xpert® MTB/RIF Ultra	63%
Chakravorty, Mbio 2017	Etude prospective et rétrospective	Xpert® MTB/RIF Ultra	79%
Opota, JCM 2019	Etude prospective	Xpert® MTB/RIF Ultra	92%

Tableau 2 : sensibilité et spécificité des tests Xpert® MTB/RIF, MTBDR_{plus} et MTBDR_{s/} pour le diagnostic de la résistance aux antituberculeux [22–25]

	Gène cible	Test	Sensibilité	Spécificité
Rifampicine	<i>rpoB</i>	MTBDR _{plus}	98%	99%
		Xpert® MTB/RIF	94%	98%
Isoniazide	<i>katG</i> , promoteur d' <i>inhA</i>	MTBDR _{plus}	84%	99%
Fluoroquinolones	<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> (V2)	MTBDR _{s/}	87% (95%V2)	97%
Amikacine	<i>rrs</i>		83%	99%
Kanamycine	<i>rrs</i> , Promoteur d' <i>eis</i> (V2)		44% (91% V2)	99%
Capréomycine	<i>rrs</i>		82%	97%
Ethambutol	<i>embB</i>		68%	80%