



Tests de diagnostic rapide en infectiologie tropicale
Quels besoins ? Quelles disponibilités ? Quelles bonnes pratiques ?

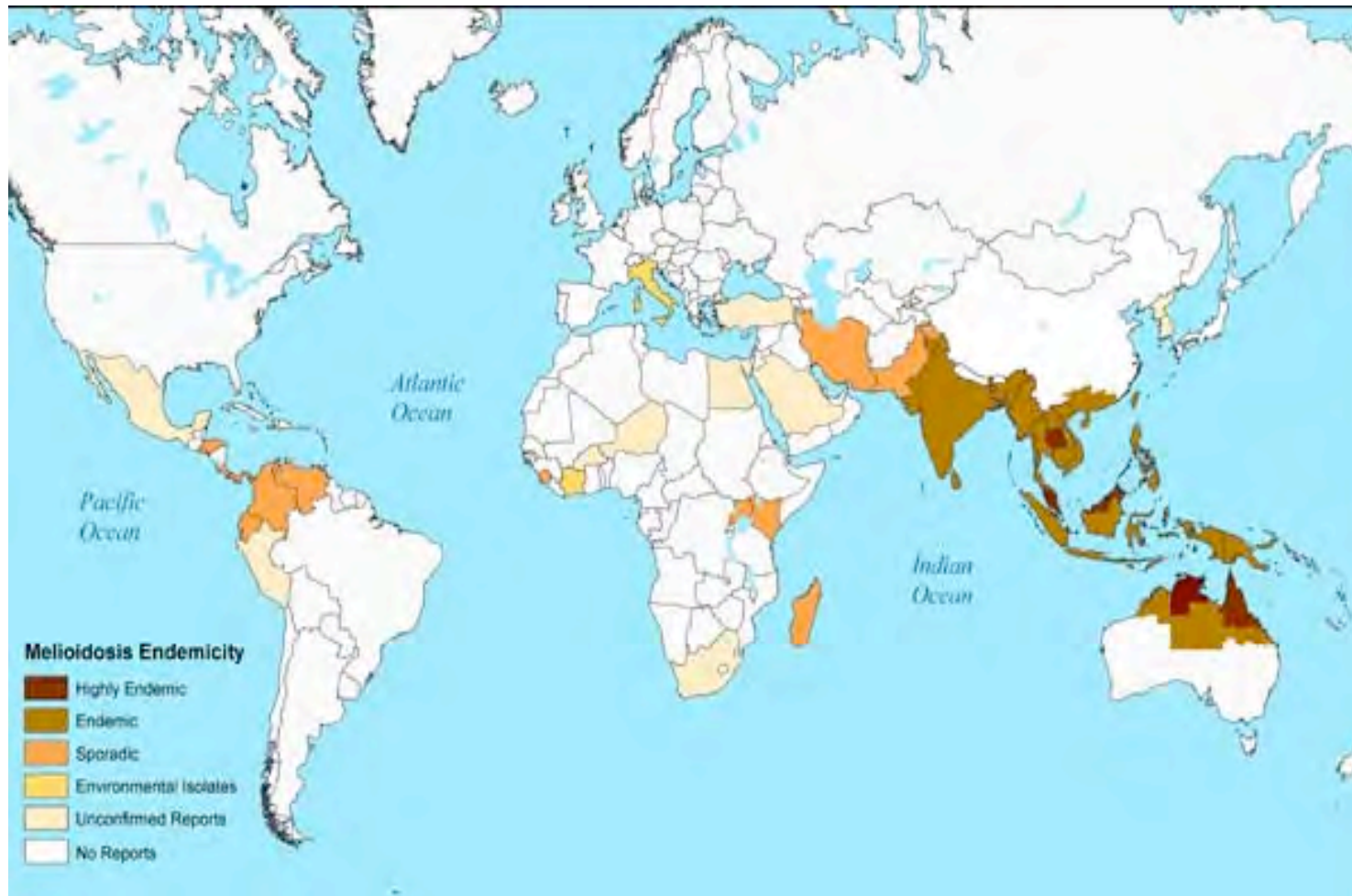
Institut Pasteur - 28 mai 2014

Diagnostic rapide de la mélioïdose une méta-analyse



Mélioïdose

- maladie tropicale infectieuse mortelle
- endémique en Asie du Sud-Est et au Nord de l'Australie
- incidence croissante : maladie émergente

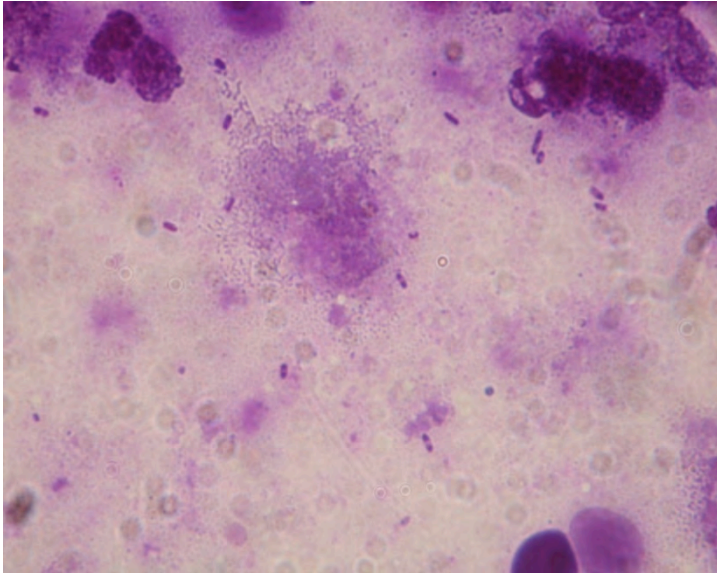


Mélioïdose



- NE Thaïlande : 20% des septicémies communautaires
- contamination par inhalation ou inoculation percutanée
- risque professionnel : cultiver le riz (contacts avec terre + eau)
- terrains à risque : diabète, alcoolisme, insuffisance rénale, thalassémie
- grand polymorphisme clinique : formes aiguës invasives avec sepsis (50 à 88%), localisées, subaigües, chroniques, latentes...
- diagnostic souvent difficile, traitement prolongé et onéreux
- létalité : 20 à 50%, > 80% si choc septique

Burkholderia pseudomallei



- bactérie à Gram négatif, famille des *Burkholderiaceae*
- saprophyte de l'environnement (sols humides, rizières)
- non sporulé mais grandes capacités de survie
- pathogène intracellulaire facultatif, forte virulence
- ATB-R naturelle : péni, C1G, C2G, aminosides, rifamp...
- agent potentiel de bioterrorisme (catégorie B du CDC)

Diagnostic

- **Clinique** : difficile (*grande simulatrice*)
- **Signes biologiques d'orientation** : décevants
- **Bactériologie** : certitude
 - ▶ référence : isolement par culture de *B. pseudomallei*
à partir de pus, crachats, urines, sang
 - ▶ 3 inconvénients : → sécurité LSB3
→ milieux spéciaux (Ashdown)
→ identification après 48-72 h
- **Sérologie** : peu fiable en zone endémique

Traitement

► Antibiothérapie :

- précoce et prolongée → 20 semaines
- bactéricide en intra et extra-cellulaire

1. tt d'attaque des formes invasives 10 à 14 jours :

→ ceftazidime 120 mg/kg/j ou imipénème 50 mg/kg/j

2. tt entretien 12 à 20 semaines :

→ doxycycline, cotrimoxazole, ou amoxicilline-ac.clavulanique

Dans les formes sévères, la rapidité de mise en route
d'une antibiothérapie adaptée
est un des principaux facteurs de pronostic

Quels TDR pour la mélioïdose ?

▶ Détection d'anticorps :

- IHA : test le plus ancien (1964), le moins cher et le plus utilisé en zone endémique, détecte IgG et IgM en < 3 h, faibles spécificité et sensibilité
- ELISA : développé en 1989, détecte IgM et IgG, meilleures sensibilité et spécificité que l'IHA, mais qq réactions croisées
- IF indirecte : détecte ≠ anticorps spécifiques (système Luminex®)
- immunochromatographie (ICT) : détecte IgM et IgG en < 15 minutes, sensibilité et spécificité élevées

▶ Détection d'antigènes :

- IF directe sur crachats, pus ou urine (< 2h)
- agglutination latex sur crachats, pus ou urine (< 2 minutes)

▶ Détection du génome :

- PCR temps réel (≠ cibles et amorces)

Littérature abondante mais très peu de TDR sur le marché

Objectifs de l'étude

- ▶ **général** : identifier le TDR de la mélioïdose le plus performant parmi les tests déjà évalués par rapport à la culture
- ▶ **spécifique** : déterminer le TDR le plus approprié selon le type de prélèvement

Pourquoi une méta-analyse ?

- synthétiser l'information disponible dans la littérature
- augmenter la puissance statistique en combinant les résultats de multiples études
- obtenir un résultat utilisable dans la décision

Méthodes

TDR ► définition utilisée : tout test capable de fournir un diagnostic de mélioïdose < 24 h (délai maximum souhaitable avant mise en place d'un traitement adéquat)

Revue systématique de la littérature :

- publications en anglais ou en français, période : 1986–2013
- bases de données : PubMed, Scopus, Science Direct
- mots clés : [*Burkholderia pseudomallei* or melioidosis] AND [rapid diagnostic test or ELISA or immunofluorescence or real-time PCR or immunochromatographic test / immunochromogenic test or latex agglutination]
- + “littérature grise” (groupe d’experts coordonné par Université Mahidol)

Critères d’inclusion :

- articles mesurant la sensibilité et la spécificité des TDR par rapport à la culture de *B. pseudomallei*
- analyse par 2 lecteurs indépendants

Analyses statistiques

Logiciel STATA 11.0 (STATA Corp LP, College Station, USA)
+ programme MIDAS pour la méta-analyse

- ▶ évaluation graphique des biais de publication par un test d'asymétrie (*funnel plot* - Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L 2005)
- ▶ représentation graphique des mesures de sensibilité et de spécificité (*forest plot*) avec IC95%
- ▶ recherche d'un effet commun des études avec IC95%
- ▶ test d'hétérogénéité (Q) et évaluation de l'inconsistance (I^2)
- ▶ en cas d'hétérogénéité ($p < 0,05$ et $I^2 > 50\%$)
 - ⇒ méta-régression incluant les différents paramètres des études pour identifier les facteurs d'hétérogénéité

Conclusion

- ▶ Pas de « trousse miracle » pour diagnostic rapide de la mélioïdose

- ▶ Le choix du test dépendra de 3 facteurs :
 - présentation clinique et état d'urgence : préférence aux tests les plus rapides → résultat < 1 heure
 - accessibilité des sites de prélèvement :
 - facile : sang, urines, écouvillonnage pharyngé
 - limité : LBA
 - moyens techniques disponibles et présence de personnels qualifiés :
 - facile : ICT
 - limité : ELISA, IF, PCR-RT

Un algorithme décisionnel peut être proposé à partir de ces paramètres dans les établissements susceptibles d'accueillir des cas de mélioïdose

Institut de la Francophonie pour la Médecine Tropicale Vientiane, Laos, 12^{ème} promotion



Fabrice QUET

Herisoa FENO

Yves BUISSON