

P-075

# Détection multiplexe rapide de 19 gènes de résistance de *Mycobacterium tuberculosis* par NGS en routine clinique

Rezak Drali<sup>1</sup>, Jessica Arliaud<sup>1</sup>, Margaux Mercadal<sup>1</sup>, Laurent Deblir<sup>2</sup>, Chalom Sayada<sup>2</sup>, Sofiane Mohamed<sup>1</sup>

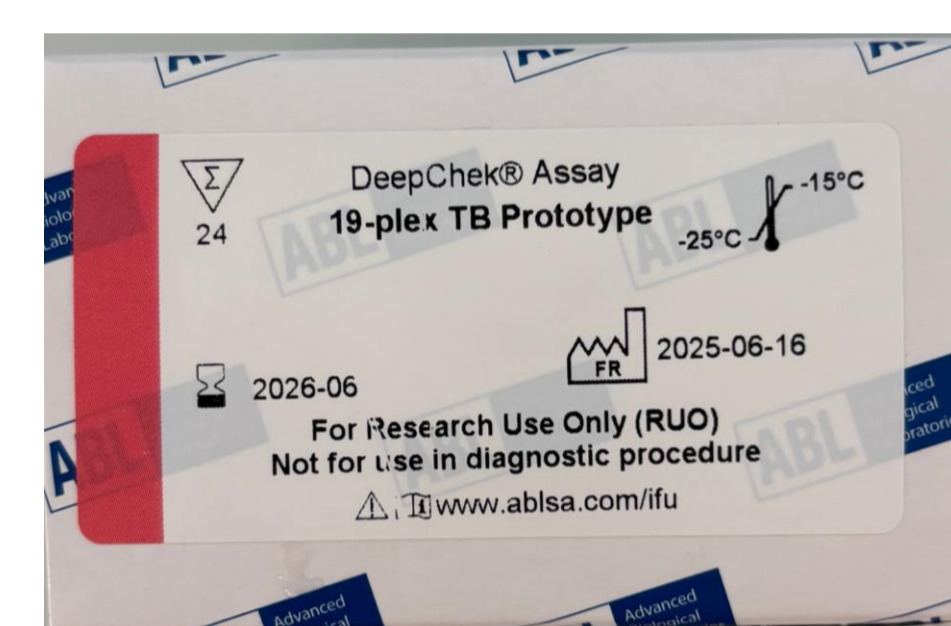
<sup>1</sup>ABL Diagnostics, France; <sup>2</sup>ABL SA, Luxembourg

## Introduction

La tuberculose demeure la première cause de décès par agent infectieux dans le monde, aggravée par l'essor inquiétant des formes multirésistantes (MDR) et ultrarésistantes (XDR). Identifier rapidement les mutations de résistance est crucial pour orienter un traitement efficace. Les méthodes phénotypiques, lentes et dépendantes de la culture, ne répondent plus aux exigences actuelles. À l'inverse, le séquençage ciblé (tNGS), recommandé par l'OMS, offre une détection simultanée des mutations clés directement à partir des échantillons cliniques. Cette étude présente l'évaluation du nouveau panel **DeepChek® TB Resistance 19-plex**, conçu pour une caractérisation complète des résistances aux antituberculeux en routine clinique.

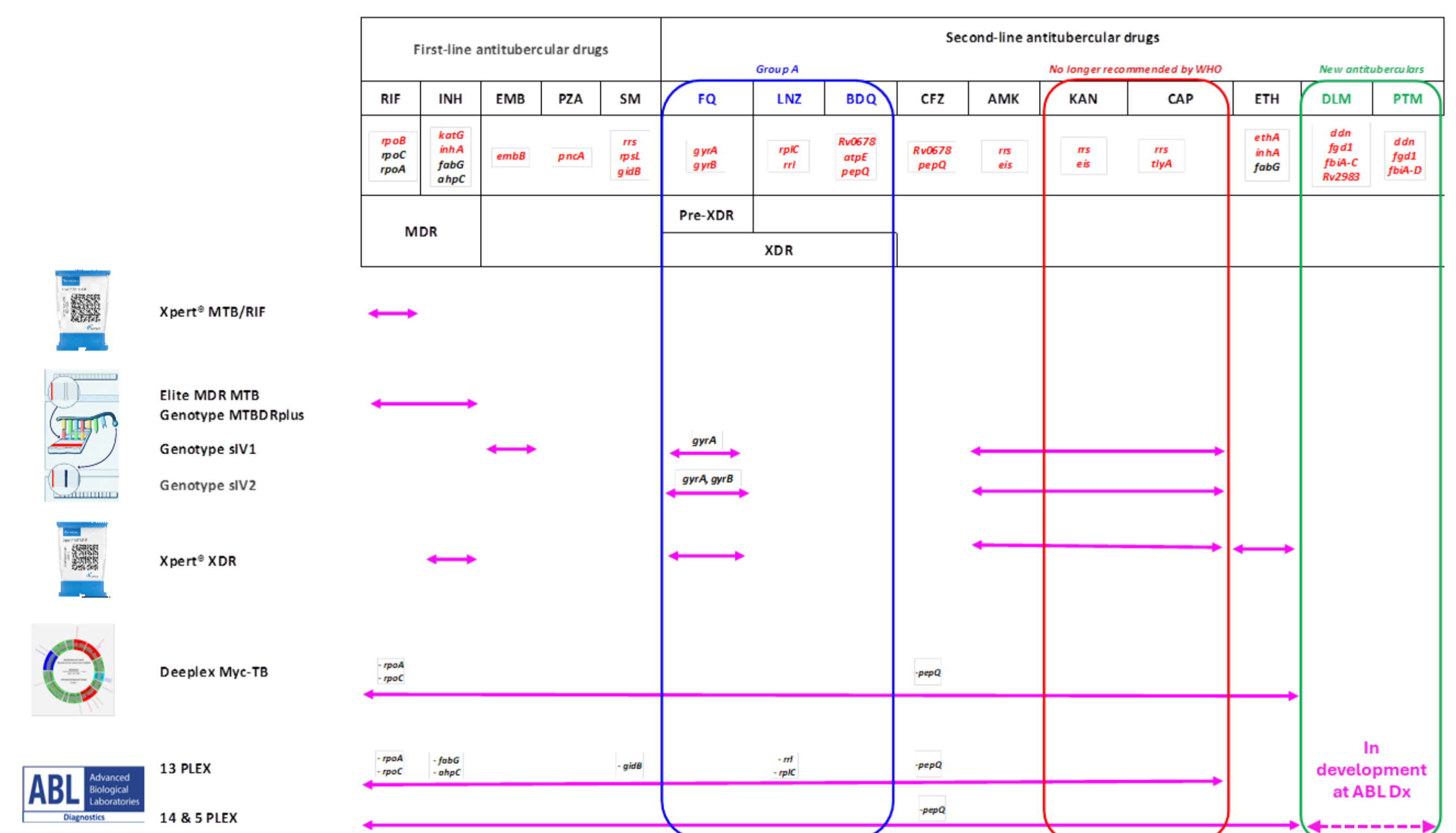
## Objectifs

Évaluation du panel **DeepChek® TB Resistance 19-plex (ABL Diagnostics)** pour la détection des mutations de résistance aux antituberculeux en routine clinique



## Méthodes

Huit isolats QCMD (Quality Control for Molecular Diagnostics) de *Mycobacterium tuberculosis* ont été analysés à l'aide du panel **DeepChek® TB Resistance 19-plex** (ABL Diagnostics), qui cible 19 gènes associés à la résistance aux antituberculeux. Après digestion et décontamination (BBL MycoPrep™), l'ADN a été extrait automatiquement (Vazyme RM301), quantifié (Qubit 4.0) et amplifié par PCR multiplexe. Les bibliothèques ont été préparées avec le kit DeepChek® NGS, puis séquencées sur Illumina MiSeq (2×150 pb). Les données ont été traitées via le logiciel DeepChek®-TB (alignement H37Rv, appel de variants ≥20×, fréquence ≥5 %), avec interprétation basée sur la base OMS pour prédire les profils de résistance.



## Résultats

Huit isolats cliniques ont été analysés avec le panel **DeepChek® TB Resistance** et le séquençage NGS, générant des données de haute qualité (couverture >20×, fréquence allélique >5 %). Des mutations associées à la résistance ont été détectées : *inhA* (c.-777C>T) et *katG* (p.Ser315Thr) pour l'isoniazide ; *rpoB* (p.His445Tyr, p.Ser450Leu) pour la rifampicine ; *gyrA* (p.Asp94Asn) pour les fluoroquinolones ; *pncA* (p.His57Asp) pour le pyrazinamide ; *rpsL* (p.Lys43Arg) pour la streptomycine ; et *eis* (c.-10G>A) pour la kanamycine. Des polymorphismes sans impact clinique (*rpoB* c.309C>T, *katG* p.Arg463Leu) ont également été observés.

| Gene | Mutation    | Mutation Description  | Drug(s) concerned          | Resistance conferred | Affected samples |
|------|-------------|---|----------------------------|----------------------|------------------|
| inhA | c.-777C>T   | Promoter Mutation Increases Gene and Target Expression          | Isoniazid, Ethionamide     | Yes                  | Q1               |
|      | p.Gln409Lys | Amino Acid Substitution in Rifampicin Resistance Region         |                            | Yes                  | Q2               |
| rpoB | p.His445Tyr | RNA Polymerase β-Subunit Substitution Blocks Rifampicin Binding | Rifampicin                 | Yes                  | Q2, Q3, Q7       |
|      | p.Ser450Leu | Key RRDR Substitution Confers High-Level Resistance             |                            | Yes                  | Q6               |
| katG | p.Ser315Thr | KatG Mutation Impairs Isoniazid Activation                      | Isoniazid                  | Yes                  | Q4, Q6, Q8       |
| gyrA | p.Asp94Asn  | DNA Gyrase Mutation Impairs Fluoroquinolone Binding             | Moxifloxacin, Levofloxacin | Yes                  | Q6               |
| pncA | p.His57Asp  | Pyrazinamidase Impairment Blocks Drug Activation                | Pyrazinamide               | Yes                  | Q5               |
| rpsL | p.Lys43Arg  | Ribosomal Protein S12 Alteration Blocks Streptomycin Binding    | Streptomycin               | Yes                  | Q6               |
| eis  | c.-10G>A    | Enhanced expression of aminoglycoside acetyltransferase enzyme  | Kanamycin                  | Yes                  | Q6               |

## Conclusion

Le panel DeepChek® TB Resistance 19-plex couplé au NGS offre une solution rapide et complète pour la détection des résistances aux antituberculeux. Sa mise en œuvre en routine clinique permet d'accélérer la prise de décision thérapeutique et d'améliorer la surveillance des souches MDR/XDR. Cette approche répond aux recommandations OMS pour le diagnostic moléculaire de la TB résistante.