

Étude de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* chez les patients bacillifères au Tchad

Drug resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from sputum in Chad

O. Abdelhadi · J. Ndokain · M. Moussa Ali · V. Friocourt · E. Mortier · B. Heym

Reçu le 18 avril 2011 ; accepté le 12 juillet 2011
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2011

Résumé À partir d'expectorations positives à bacilles acidoalcoolorésistants (BAAR), provenant de patients suivis dans un hôpital national, régional ou de district, une culture et une recherche de résistance aux antituberculeux de première ligne ont été pratiquées. À partir de 232 crachats positifs à BAAR par la coloration de Ziehl, 135 souches provenant de patients différents (46 femmes, 89 hommes, âge moyen de 34 ans) ont pu être isolées et testées. Tous les patients, sauf un, présentaient de nouveaux cas de tuberculose. Vingt-sept souches (20 %) avaient au moins une résistance à un antituberculeux. La résistance à l'isoniazide était la plus fréquente avec 18 souches (13 %) qui présentaient au moins cette résistance. Trois souches (2,2 %) étaient résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine (MDR) dont une souche également résistante à la streptomycine et à l'éthambutol. Le taux de résistance différait selon la structure de santé, avec une plus forte résistance retrouvée à l'hôpital régional (33 %), alors que ce taux était de 16 et 14 % respectivement à l'hôpital national et de district. La sérologie pour le VIH était connue chez 81 patients et s'avérait positive pour 20 (25 %) d'entre eux. Cette étude est la première à mettre en évidence des souches multirésistantes (MDR) au Tchad. Elle souligne l'urgence de mettre

en place des actions pour limiter la propagation de cette résistance. *Pour citer cette revue : Bull. Soc. Pathol. Exot. 105 (2012).*

Mots clés Tuberculose · Multirésistance · VIH · *Mycobacterium tuberculosis* · Tuberculose pulmonaire · Tuberculose bacillifère · Hôpital · Ndjaména · Moundou · Bebalem · Tchad · Afrique intertropicale

Abstract Culture and resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* are not regularly performed in Chad. Sputa were obtained from three different categories of hospitals (district, regional and national) in Chad. All examined sputa were smear-positive and were investigated by culture and drug resistance testing for first-line antituberculosis drugs. From 232 sputa positive for acid-fast bacilli, 135 isolates of *M. tuberculosis* from different patients (46 women, 89 men, mean age 34 years) were analyzed. All the patients except one corresponded to new cases of tuberculosis. In total, 27 out of 135 isolates (20%) were resistant to at least one major antituberculosis drug. Resistance to isoniazid was the most frequent resistance observed, with 18 isolates (13%) presenting at least this resistance. Three isolates (2.2%) were resistant to isoniazid and rifampicin (multidrug resistance MDR) including one isolate being concomitantly resistant to streptomycin and ethambutol. The resistance rate differed in relation to the category of the hospital; the most important resistance rate was observed in regional hospitals (33%), while it was 16% and 14% in the national and district hospitals, respectively. HIV serology was performed in 81 patients, among whom 20 (25%) were positive. This is the first study that shows that drug resistance of *M. tuberculosis* is present in Chad. Besides single drug-resistant isolates, multidrug-resistant strains of *M. tuberculosis* could also be identified. This result highlights the urgency of initiating actions to detect drug resistance and limit the spread of drug-resistant strains. *To cite this journal: Bull. Soc. Pathol. Exot. 105 (2012).*

O. Abdelhadi · J. Ndokain
Programme national de lutte contre la tuberculose, Tchad

M. Moussa Ali
Conseil national de lutte contre le sida, Tchad

V. Friocourt · B. Heym
Service de microbiologie-hygiène,
CHU Ambroise-Paré, AP-HP, faculté de médecine,
université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines,
9, avenue Charles-de-Gaulle,
F-92100 Boulogne-Billancourt, France

E. Mortier (✉)
Entraide Santé 92, 23, rue des Jardins,
F-92420 Vaucresson, France
e-mail : emmanuel.mortier@lmr.aphp.fr

Keywords Tuberculosis · *Mycobacterium tuberculosis* · Multidrug resistance · HIV · *Pulmonary tuberculosis* · *Bacilliferous tuberculosis* · Hospital · Ndjaména · Moundou · Bebelem · Chad · Sub-Saharan Africa

Introduction

En 2008, on estime à 440 000 le nombre de nouveaux cas de tuberculose multirésistante (définie comme résistante in vitro à la rifampicine et à l'isoniazide) dans le monde [4]. Dans certains pays comme la Chine ou les États de l'ex-Union soviétique, les souches multirésistantes représentent plus de 10 % des souches de tuberculose [18]. En Afrique subsaharienne, le taux de multirésistance est faible, de l'ordre de 3 %, parmi les nouveaux cas de tuberculose [8]. Cependant, l'Afrique subsaharienne a un taux d'incidence de la tuberculose élevé, aggravé par l'épidémie du VIH, et on estime que 14 % des nouveaux cas mondiaux de tuberculose multirésistante sont en Afrique [15]. Cette estimation s'appuie le plus souvent sur des critères épidémiologiques, faute de laboratoires en nombre suffisant pouvant réaliser l'étude microbiologique. Au Tchad, pays d'Afrique centrale de 11,3 millions d'habitants, l'incidence annuelle de la tuberculose pour 100 000 habitants est passée de 260 [210–310] en 2000 à 299 [230–350] en 2009, plaçant le pays parmi ceux avec la plus haute incidence dans le monde [12]. Le Programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT) a été relancé en 1990 avec la mise en place progressive de la stratégie de traitement oral sous supervision directe (DOTS) recommandé par l'Union internationale de lutte contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Le traitement antituberculeux en usage au Tchad jusqu'en 2010 comporte deux mois de quadrithérapie par rifampicine (R), isoniazide (H), pyrazinamide (Z) et éthambutol (E) suivi de six mois par isoniazide et éthambutol [10]. Dans ce pays, le diagnostic de la tuberculose pulmonaire s'appuie sur la présence de bacilles acidoalcoolorésistants (BAAR) à l'examen direct des expectorations (tuberculose pulmonaire à microscopie positive : TPM+). La culture et l'étude de la résistance des mycobactéries ne sont pas disponibles. C'est pour cette raison que peu de données existent sur la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* au Tchad (www.who.int/tb/data). Une seule étude sur la pharmacorésistance a été réalisée en 2001 à Ndjaména par le laboratoire de recherche vétérinaire et zootechnique sur un échantillon restreint à 33 isolats, et aucune souche n'était résistante à la rifampicine [3]. L'étude actuelle a pour objectif d'analyser les souches de *M. tuberculosis* recueillies des crachats de patients suivis dans un hôpital national, un hôpital régional et un hôpital de district.

Patients et méthode

L'étude s'est déroulée de novembre 2009 à juin 2010. Les crachats présentant des BAAR à la coloration de Ziehl étaient conservés au réfrigérateur. Lorsqu'un patient avait trois crachats consécutifs positifs, il était inclus dans l'étude, mais un seul prélèvement par patient était envoyé pour la recherche de résistance. Un numéro d'anonymat était alors inscrit sur le prélèvement et la fiche de renseignement, et seul le médecin traitant connaissait la concordance entre ce numéro anonyme et le nom du patient. Pour chaque patient, était noté s'il s'agissait d'un premier épisode de tuberculose, d'une non-réponse au traitement ou d'une rechute. Les patients étaient sollicités pour réaliser un test de dépistage du VIH. Trois hôpitaux ont participé à l'étude : l'hôpital général de référence nationale (Ndjaména), l'hôpital régional de Moundou (un des sept hôpitaux régionaux) et le centre hospitalier de Bebelem (équivalent à un hôpital de district parmi les 49 du Tchad). Le recueil des crachats était réalisé dans les 15 jours précédant l'envoi en France. Aucun traitement conservateur n'était rajouté au prélèvement.

Au laboratoire de microbiologie, une décontamination par la méthode de Kubica et al. [5] était effectuée avant l'examen microscopique et l'ensemencement. En cas de contamination de la culture par d'autres bactéries que les mycobactéries, une deuxième décontamination du prélèvement original était réalisée par la même méthode, et le prélèvement était réensemencé.

La positivité de l'examen microscopique était confirmée par coloration à l'auramine. La mise en culture était faite sur un milieu solide de Loewenstein-Jensen (Biorad, Marnes la Coquette) et sur un milieu liquide MGIT[®] (Mycobacteria Growth Indicateur Tube, Becton Dickinson, Le Pont-De-Claix). Les milieux solides, incubés à 37 °C, étaient examinés une fois par semaine pendant une période totale de 90 jours. Les milieux liquides étaient incubés dans l'automate MGIT 960[®] (Becton Dickinson) pour 49 jours, leur positivité étant indiquée par l'automate.

En cas de positivité, une coloration à l'auramine était effectuée sur le milieu pour confirmer la présence de BAAR. Les mycobactéries présentes étaient identifiées comme appartenant au complexe de *M. tuberculosis* par le test BD MGIT[®] TBc ID (Becton Dickinson). Les mycobactéries n'appartenant pas au complexe de *M. tuberculosis* étaient identifiées par amplification d'une partie du gène mycobactérien *hsp65* et le séquençage de l'amplificat [14].

L'antibiogramme était réalisé en milieu liquide en utilisant le système BACTEC 960 AST SIRE[®] (streptomycine, isoniazide, rifampicine et éthambutol) et PZA[®] (pyrazinamide) [Becton Dickinson].

La recherche de la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide par méthode moléculaire était effectuée par la

technique MTBDRplus[®] (Biocentric, Bandol) qui détecte des mutations dans le gène *rpoB*, responsables de conférer la résistance à la rifampicine, et dans les gènes *katG* et *inhA*, responsables de conférer la résistance à l'isoniazide.

L'étude a été approuvée par les PNLT et PNLs. Les patients étaient avertis par leur médecin d'un complément d'examens sur leur prélèvement de crachat qui pourrait amener à un changement de traitement.

Résultats

Deux cent trente-deux patients ont été inclus dans cette étude. Il s'agit de 84 femmes et de 147 hommes : pour une personne, le sexe n'était pas connu. L'âge moyen était de 34,1 ans. La sérologie pour le VIH était connue chez 81 patients et s'est avérée positive pour 20 (25 %) d'entre eux.

Parmi les 232 prélèvements provenant de patients différents, le contrôle de l'examen microscopique était positif pour 229 (99 %) crachats. La caractérisation de l'espèce à partir d'une culture positive a été possible pour 125 patients (124 souches de *M. tuberculosis* et une souche de *Mycobacterium avium*). Pour les autres prélèvements, la culture était soit négative ($n = 43$), soit contaminée ($n = 64$), même après décontamination répétée.

La réalisation de l'antibiogramme de *M. tuberculosis* par la méthode BACTEC 960 AST SIRE[®] a pu être faite pour 111 souches (48 %). Dans 24 cas, la sous-culture de la souche pour l'antibiogramme est restée négative, mais la détection de la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide a pu être réalisée par méthode moléculaire, portant à 135 le nombre de patients (58 %) pour lesquels l'étude de la résistance de la souche de *M. tuberculosis* était possible. Les résultats de l'étude de la résistance aux antituberculeux portent donc sur 135 patients (Fig. 1).

Il s'agissait de 46 femmes et de 89 hommes d'âge moyen de 34 ans (écart-type : 10,2). Ces patients étaient soignés à l'hôpital national de Ndjaména ($n = 81$), l'hôpital régional de Moundou ($n = 33$) et l'hôpital de district de Bebelem ($n = 21$). Parmi ces patients, 116 étaient des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire, 18 des examens de contrôle après un mois de traitement (assimilés à des nouveaux cas), et un seul patient était en rechute. Parmi ces 135 patients, 27 (20 % [intervalle de confiance à 95 % : 13,3–26,7]) avaient une souche résistante à au moins un agent antituberculeux : 11 de ces patients provenaient de Moundou (taux de résistance : 33 %), 13 de Ndjaména (taux de résistance : 16 %) et trois de Bebelem (taux de résistance : 14 %). Les souches étaient résistantes à l'isoniazide ($n = 11$), à la streptomycine ($n = 9$), à l'isoniazide et la streptomycine ($n = 4$), à l'isoniazide et la rifampicine ($n = 2$). Un patient avait une souche résistante à quatre molécules (isoniazide, rifampicine, streptomycine et éthambutol) (Tableau 1).

Un seul cas de résistance à l'isoniazide a été trouvé chez un malade chez qui le crachat a été obtenu pour contrôle après un mois de traitement. Les 26 autres souches résistantes à au moins un antibiotique ont été obtenues des malades nouvellement diagnostiqués et non traités précédemment pour une tuberculose.

Discussion

Très peu de données sont disponibles sur la résistance de *M. tuberculosis* au Tchad, car dans la plupart des hôpitaux et centres médicaux, la procédure diagnostique au laboratoire s'arrête à l'examen microscopique et *M. tuberculosis* n'est pas cultivé. Pour cette raison, nous avons entrepris la présente étude dont le but était de déterminer la résistance aux antibiotiques antituberculeux majeurs des souches de *M. tuberculosis* isolées des prélèvements respiratoires dans trois hôpitaux de taille différente.

La seule étude disponible, réalisée au Tchad en 2001 sur 33 souches de *M. tuberculosis* provenant de crachats ou d'urines, retrouvait 13 souches (39 %) avec au moins une résistance [3]. Les échantillons avaient été recueillis à l'hôpital général de référence nationale (Ndjaména) et dans quatre centres de santé ruraux. Dans cette étude, la résistance à l'isoniazide était la plus fréquente ($n = 9$), et aucune souche n'était résistante à la rifampicine. Dans notre étude, la résistance était en général moins fréquente. Au total, 20 % des souches ($n = 27$) étaient résistantes à au moins un antibiotique antituberculeux, et les antibiotiques les plus fréquemment concernés étaient l'isoniazide ($n = 16/12$ %) et la streptomycine ($n = 16/12$ %).

La prévalence de la tuberculose multirésistante au Tchad est estimée à 1,9 % (0,5–9,0 %) des cas de tuberculose, même si aucune souche résistante n'avait jusqu'à cette étude été rapportée [1]. Dans notre étude, trois souches étaient résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine (MDR : 2,2 %), dont une seulement à ces deux antibiotiques et une qui était en plus résistante à la streptomycine et à l'éthambutol, mais sensible au pyrazinamide. Pour la troisième souche MDR, la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide a été mise en évidence par le test MTBDRplus[®]. On ne connaît donc pas les éventuelles résistances aux autres antibiotiques antituberculeux. Ce faible taux de souches MDR peut certainement être expliqué par le fait que tous les patients, sauf un, inclus dans notre étude étaient des cas de premier diagnostic de tuberculose qui n'avaient jamais été traités auparavant, ce qui correspond à la résistance primaire.

En République centrafricaine, pays limitrophe avec une prévalence de tuberculose multirésistante semblable à celle du Tchad [1], une étude récente montre que 40 % des 54 souches provenant de patients en échec ou en rechute de traitement étaient MDR dont la moitié probablement

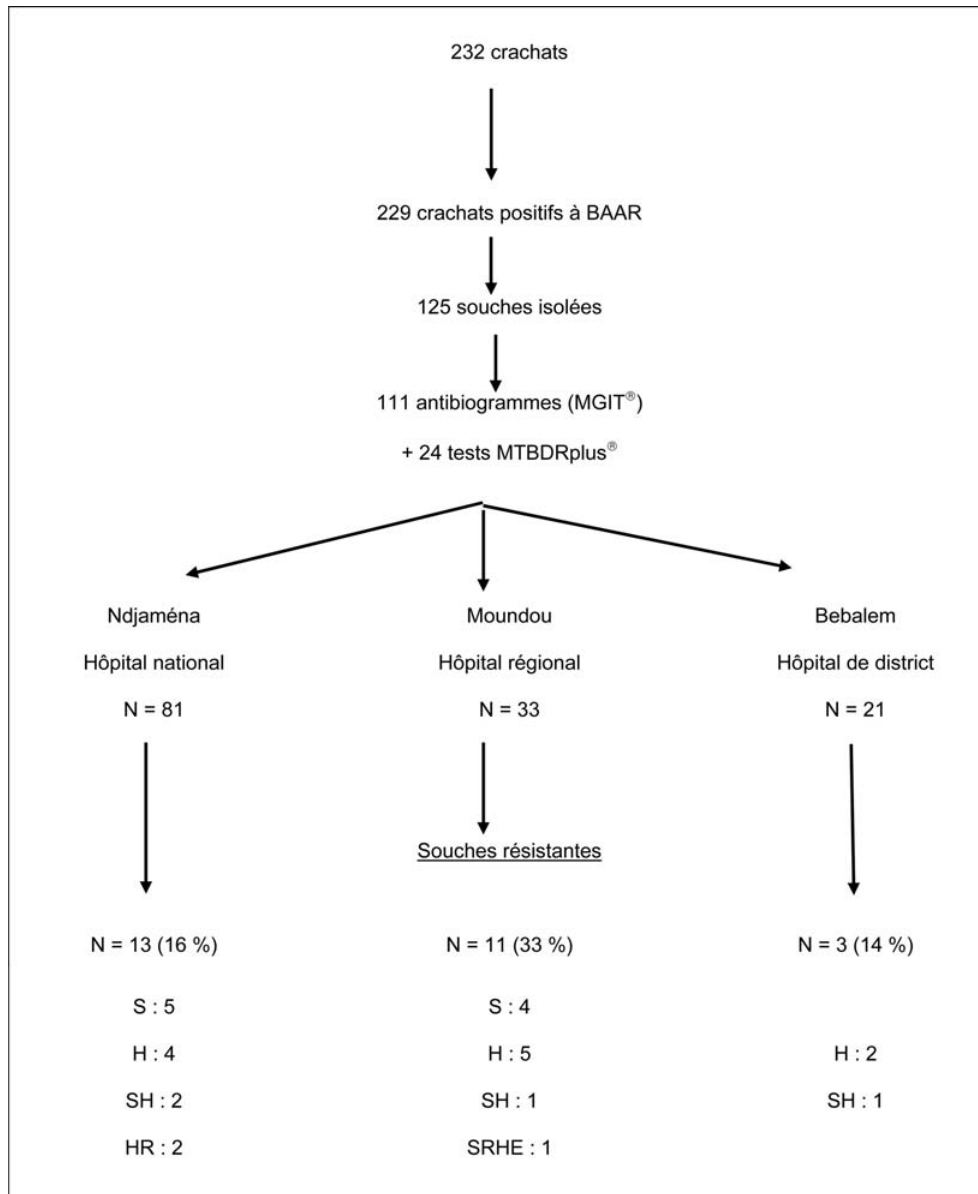


Fig. 1 Caractéristiques des souches résistantes selon l'origine du prélèvement / *Characteristics of resistant strains according to the sampling origin*

S : streptomycine, H : isoniazide ; R : rifampicine, E : éthambutol

| Tableau 1 Profil des résistances de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> provenant des 27 patients / Profile of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistances from patients | | | | |
|---|--------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|
| Isoniazide | Rifampicine | Streptomycine | Éthambutol | n = 27 patients |
| R | S | S (testé chez 10 patients) | S (testé chez 10 patients) | 11 |
| S | S | R | S | 9 |
| R | S | R | S | 4 |
| R | R | S (testé chez 1 patient) | S (testé chez 1 patient) | 2 |
| R | R | R | R | 1 |

S : sensible ; R : resistant.

résistante également au pyrazinamide [6]. Ces données montrent l'intérêt d'isoler les patients tuberculeux bacillifères en rechute ou en retraitement, au moins les premières semaines de traitement, afin de s'assurer d'une bonne réponse thérapeutique qui rassure quant à la sensibilité de la souche. L'analyse de la littérature montre que le meilleur facteur associé au taux de tuberculose multirésistante pour un pays est le taux d'échec à un retraitement. En revanche, l'incidence de la tuberculose ou la co-infection par le VIH ne semblent pas en Afrique être associées significativement à la multirésistance [1]. Dans notre étude, compte tenu du faible nombre de patients pour lesquels le statut VIH était connu, il n'est pas possible de mettre en évidence une corrélation entre la séropositivité VIH et l'existence de souches résistantes.

Notre étude montre une différence significative du taux de résistance selon le type de structure sanitaire. L'hôpital régional de Moundou a un taux deux fois plus important de souches résistantes que l'hôpital national ou l'hôpital de district. Cette différence entre l'hôpital régional de Moundou et les deux autres structures (hôpital national et hôpital de district) n'a pas d'explication précise. Il est probable qu'au niveau de la capitale et au niveau du district, les malades sont plus proches de leur lieu de soin et peuvent poursuivre plus facilement la totalité de leur traitement. En revanche, l'hôpital régional draine une zone sanitaire vaste avec des patients qui vivent loin de leur lieu de soin, et pour lesquels le coût des déplacements peut être un frein à une bonne observance thérapeutique. Parallèlement, le nombre d'échecs au traitement était en 2008 respectivement de 1,1, 5,6 et 3 % pour Ndjaména, Moundou et Bebalem (données du PNLT). Cette donnée confirme la corrélation entre le taux d'échecs et l'existence de souches résistantes et peut donc constituer une alerte pour les autorités.

Cependant, les trois patients de notre étude qui avaient une souche multirésistante étaient des nouveaux patients qui n'avaient jamais été traités auparavant. Cela rejoint les données de la littérature qui retrouve une haute fréquence de souches résistantes chez des patients qui n'avaient jamais été traités auparavant, ce qui témoigne de la transmission de ces souches dans l'ensemble de la communauté [8]. Cette situation est liée au retard de diagnostic des souches résistantes qui s'appuie dans les pays à faibles ressources sur la notion d'échec thérapeutique le plus souvent après plusieurs semaines ou mois de traitement, laissant ainsi des patients contagieux porteurs de souches résistantes en contact avec d'autres malades. Il a ainsi été montré que les patients hospitalisés dans un service de tuberculose ont un risque plus important d'acquérir une souche multirésistante que les patients traités en ambulatoire [8,9]. Ce risque a également été montré pour le personnel soignant travaillant dans le service de tuberculose plus exposé aux souches résistantes que la population générale [7,17]. Cette réflexion doit

conduire à isoler les patients ayant un risque contagieux important (toux, expectoration) à la phase initiale du traitement, à aérer de façon adaptée les locaux comme le préconise l'OMS [11] et à s'assurer d'une réponse favorable au traitement avant de lever cet isolement. La recherche directe de la résistance des souches est maintenant possible par des techniques moléculaires rapides qui dispensent de cultures longues, souvent irréalisables dans les pays à ressources limitées [13].

Une limite de notre étude était la qualité des prélèvements. Bien que 229 des 232 crachats soient positifs à l'examen microscopique avec des BAAR, seulement 135 (58 %) étaient exploitables par la suite. La culture d'un grand nombre des prélèvements ($n = 64$) restait contaminée même après plusieurs tentatives de décontamination [5], certainement en raison de conditions de conservation et de transport défectueuses, car il n'y avait pas de différence entre les patients selon que le prélèvement avait ou non une culture positive. Or, pour obtenir une détermination complète de la sensibilité de la souche aux antibiotiques, une culture pure de *M. tuberculosis* est indispensable. Vu ces difficultés pour cultiver *M. tuberculosis*, d'autres techniques doivent être envisagées pour améliorer la surveillance de la résistance de *M. tuberculosis* au Tchad. Nous avons employé ici la recherche des mutations dans les gènes cibles de la rifampicine (*rpoB*) et de l'isoniazide (*katG* et *inhA*) pour une partie des prélèvements ($n = 24$) [15]. Dans 22 cas, ce test donnait un résultat, tandis que pour deux souches, il était ininterprétable (absence de bande de contrôle d'amplification, indiquant la présence d'inhibiteurs). Certes, il n'y a que deux des cinq antibiotiques majeurs contre la tuberculose qui soient couverts par ce test, mais il s'agit des antibiotiques les plus importants qui sont indicateurs d'une multirésistance.

Dans une méta-analyse récente, sont présentés les résultats pour les deux tests rapides disponibles ce jour pour la détermination de la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide : le test MTBDR[®] ou MTBDRplus[®] employé ici et le Microscopic Observation Drug Susceptibility test (MODS) [2]. Le test MODS est basé sur l'observation de la croissance de *M. tuberculosis* par microscope inverse dans un milieu liquide [16]. À part le microscope, aucun autre appareil n'est nécessaire, et le test peut être effectué directement à partir d'un crachat. C'est un test simple, rapide et de faible coût. La sensibilité et la spécificité de la détection de la résistance à la rifampicine avec le test MODS étaient de 96 % dans les deux cas, alors que, pour la détection de la résistance à l'isoniazide, la sensibilité était de 92 % et la spécificité de 96 %. Par contre, l'utilisation du test MTBDRplus[®] que nous avons fait ici, nécessite une machine PCR comme équipement. Pour le test MTBDRplus[®], la sensibilité et la spécificité pour la détection de la résistance à la rifampicine étaient de 99 % pour les deux et de 96 et 100 %, respectivement, pour la détection de la résistance à l'isoniazide [2]. Une étude

récente a montré la validité de cette technique chez les patients infectés par le VIH testés dans un pays en voie de développement [16]. C'est donc certainement une méthode à considérer pour le test de sensibilité aux antituberculeux de *M. tuberculosis* dans les pays en voie de développement avec une prévalence importante de tuberculose et de sida. La différence importante entre ces deux méthodes est le délai d'obtention de résultat qui est de 1–2 jours pour le test MTBDRplus[®] et de 10–14 jours pour le test MODS.

L'utilisation du test MTBDRplus[®] pourrait donc constituer une bonne alternative aux méthodes classiques difficiles à établir dans les pays en voie de développement. Cette technique, rapidement implantable dans des pays à ressources limitées, n'éliminerait pas le besoin de développer les techniques plus conventionnelles de culture en milieu solide ou liquide, qui permettent d'étudier la sensibilité des souches aux autres antituberculeux que la rifampicine et l'isoniazide. La mise en place de ces tests rapides de détection des résistances doit s'accompagner de la possibilité de traiter les patients porteurs de souches résistantes.

En 2011, le protocole thérapeutique au Tchad a changé pour adopter le traitement universellement recommandé par l'OMS comprenant deux mois de quadrithérapie par rifampicine (R), isoniazide (H), pyrazinamide (Z) et éthambutol (E) suivi de quatre mois par rifampicine (R) et isoniazide (H). Cette nouvelle donne permet aux malades de recevoir dorénavant de la rifampicine pendant toute la durée du traitement. Elle accentue la nécessité d'identifier rapidement les souches multirésistantes, au risque de laisser des patients partiellement contrôlés par des traitements insuffisamment actifs à l'origine de l'émergence de souches multi- ou ultrarésistantes. Ce changement de protocole doit être l'occasion de réfléchir plus globalement aux nouveaux modes de prise en charge, tant dans l'organisation que dans le développement de nouvelles techniques d'études des résistances. Il doit également inclure, dans sa stratégie de contrôle des souches résistantes, la disponibilité de molécules antituberculeuses de deuxième ligne actives sur ces souches comme cela est recommandé par l'OMS.

Conclusion

Cette étude est la première à mettre en évidence des souches résistantes à la rifampicine et à l'isoniazide (MDR) au Tchad. Elle souligne l'urgence de mettre en place des actions pour limiter la propagation de cette résistance, nouveau défi de santé publique, tant mondial que national. Certaines actions peuvent être simples, immédiates, comme la bonne prise en charge initiale des patients et leur suivi pendant les deux premiers mois de traitement oral sous supervision directe (DOTS) ou la recherche systématique des perdus de vue. L'isolement initial des patients en rechute ou en retrai-

tement est une nécessité pour limiter la propagation d'éventuelles souches résistantes et protéger le personnel soignant. D'autres actions sont maintenant possibles, comme le développement de techniques rapides d'identification des résistances directement sur les crachats, sans avoir recours à des méthodes longues de cultures dont la mise en œuvre au laboratoire est souvent difficile à mettre en place. Cela a amené l'OMS, il y a quelques mois, à recommander fortement l'utilisation d'un test de PCR en temps réel avec la détection simultanée de la résistance à la rifampicine (Xpert MTB/RIF[®], Cepheid, Maurens-Scopont) pour le diagnostic de la tuberculose dans les pays en voie de développement [13].

Remerciements : Avec le soutien du GIP Esther, 62, boulevard Garibaldi, 75015 Paris, France et de l'Onusida (Tchad)

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Ben Amor Y, Nemsler B, Singh A, et al (2008) Underreported threat of multidrug-resistant tuberculosis in Africa. *Emerg Infect Dis* 14(9):1345–52
2. Bwanga F, Hoffner S, Haile M, Joloba ML (2009) Direct susceptibility testing for multidrug resistant tuberculosis: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 9:67
3. Diguimbaye C, Hilty M, Ngandolo R, et al (2006) Molecular characterization and drug resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Chad. *J Clin Microbiol* 44(4): 1575–7
4. Gandhi NR, Nunn P, Dheda K, et al (2010) Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet* 375(9728):1830–43
5. Kubica GP, Dye WE, Cohn ML, Middlebrook G (1963) Sputum digestion and decontamination with N-acetyl-L-cysteine-sodium hydroxide for culture of mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 87:775–9
6. Minime-Lingoupou F, Pierre-Audigier C, Kassa-Kélémbho E, et al (2010) Rapid identification of multidrug-resistant tuberculosis isolates in treatment failure or relapse patients in Bangui, Central African Republic. *Int J Tuberc Lung Dis* 14(6):782–5
7. Naidoo S, Jinabhai CC (2006) TB in health care workers in KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 10(6):676–82
8. Nathanson E, Nunn P, Uplekar M, et al (2010) MDR tuberculosis—Critical Steps for Prevention and Control. *N Engl J Med* 363(11): 1050–8
9. Nodieva A, Jansone I, Broka L, et al (2010) Recent nosocomial transmission and genotypes of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 14(4):427–33
10. OMS (2003) Le traitement de la tuberculose. Principe à l'intention des programmes nationaux. 3^e édition. 2003. WHO/CDS/TB/2003.313
11. OMS (2009) Natural ventilation for infection control in health-care settings. Guidelines 2009
12. OMS (2010) Statistiques sanitaires mondiales http://www.who.int/whosis/whostat/FR_WHS10_Full.pdf
13. OMS (2011) Automated automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of

- tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF System. Policy Statement. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501545_eng.pdf
14. Ringuet H, Akoua-Koffi C, Honore S, et al (1999) Hsp65 sequencing for identification of rapidly growing mycobacteria. *J Clin Microbiol* 37:852–7
 15. Schaaf HS, Moll AP, Dheda K (2009) Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in Africa and South America: epidemiology, diagnosis and management in adults and children. *Clin Chest Med* 30(4):667–83
 16. Shah NS, Moodley P, Babaria P, et al (2011) Rapid diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance by the microscopic-observation drug-susceptibility assay. *Am J Respir Crit Care Med* 183(10):1427–33. Epub 2011 Feb 4
 17. Skodric-Trifunovic V, Markovic-Denic L, Nagorni-Obradovic L, et al (2009) The risk of occupational tuberculosis in Serbian health care workers. *Int J Tuberc Lung Dis* 1(5):640–4
 18. Sotgiu G, Ferrara G, Matteelli A, et al (2009) Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET. *Eur Respir J* 33(4):871–81. Epub 2009 Feb 27