

# Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse

7<sup>ième</sup> édition

## Chapitre 8 : La tuberculose pharmacorésistante



Agence de la santé  
publique du Canada

Public Health  
Agency of Canada

THE  LUNG ASSOCIATION™  
L'ASSOCIATION PULMONAIRE

CANADIAN  THORACIC SOCIETY  
SOCIÉTÉ  CANADIENNE DE THORACOLOGIE

**Promouvoir et protéger la santé des Canadiens grâce au leadership, aux partenariats, à l'innovation et aux interventions en matière de santé publique.**

— Agence de la santé publique du Canada

**Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7<sup>ième</sup> édition**

Également disponible en anglais sous le titre :  
**Canadian Tuberculosis Standards, 7<sup>th</sup> Edition**

Pour obtenir une copie de ce rapport, veuillez envoyer votre demande à :  
Centre de lutte contre les maladies transmissibles et les infections  
Agence de la santé publique du Canada  
Courriel : [ccdic-clmti@phac-aspc.gc.ca](mailto:ccdic-clmti@phac-aspc.gc.ca)

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou [copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca](mailto:copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca).

PDF    Cat.:    HP40-18/2014F-PDF  
      ISBN:    978-0-660-21721-5  
      Pub.:    140226

## TABLE DES MATIÈRES

<b>La Tuberculose pharmacorésistante</b> .....	<b>2</b>
<b>Messages/points clés</b> .....	<b>2</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>3</b>
<b>Systèmes nationaux de surveillance de la résistance aux antituberculeux</b> .....	<b>4</b>
Système canadien de déclaration des cas de tuberculose (SCDCT) de l'ASPC .....	4
Système canadien de surveillance des laboratoires de tuberculose (SCSLT) de l'ASPC.....	7
<b>Théorie de la résistance aux médicaments</b> .....	<b>8</b>
1. Résistance primaire : .....	8
2. Résistance acquise : .....	8
3. Résistance initiale : .....	8
<b>Quand soupçonner une TB pharmacorésistante<sup>22</sup></b> .....	<b>10</b>
1. Traitement antérieur d'une TB active .....	10
2. La naissance, la résidence ou des voyages longs (1mois ou plus) ou fréquents dans un pays ou une région où le taux de pharmacorésistance est élevé.....	11
3. L'exposition à un cas contagieux de TB pharmacorésistante, y compris l'exposition dans un établissement où une résistance aux médicaments a été observée, p.ex. un établissement correctionnel, un refuge pour sans-abri ou un autre lieu de rassemblement.	11
4. L'exposition à un cas de TB active qui a déjà été traité contre une TB et qui a connu un échec thérapeutique ou une rechute et dont on ne connaît pas les résultats de antibiogramme. ....	12
<b>Prise en charge de la TB pharmacorésistante</b> .....	<b>13</b>
Considérations diagnostiques .....	14
Résistance à l'INH avec ou sans résistance à la SM .....	15
Résistance isolée à la RMP .....	16
Résistance isolée au PZA ou à l'EMB.....	17
Résistance à deux antituberculeux majeurs ou plus (polyrésistance) autre que la multirésistance .....	17
TB-MR et TB-UR .....	18
Poser un diagnostic présomptif de TB-MR .....	20
Schémas thérapeutiques pour les personnes chez lesquelles un diagnostic présomptif ou formel de TB-MR a été posé .....	21
Traitement chirurgical de la TB-MR.....	26
Surveillance du traitement de la TB-MR .....	27
Prise en charge des contacts d'un cas de TB-MR .....	28
<b>Références</b> .....	<b>29</b>

## CHAPITRE 8

# LA TUBERCULOSE PHARMACORÉSISTANTE

Richard Long, MD, FRCPC, FCCP

Monica Avendano, MD, FRCPC

Dennis Kunimoto, MD, FRCPC

### MESSAGES/POINTS CLÉS

- Le taux de résistance aux antituberculeux est à la hausse partout dans le monde.
- Au Canada, il existe deux systèmes de surveillance de la tuberculose (TB) pharmacorésistante : (i) le Système canadien de déclaration des cas de tuberculose et (ii) le Système canadien de surveillance des laboratoires de tuberculose.
- Les principaux facteurs de risque de la TB pharmacorésistante au Canada sont un traitement antérieur et la naissance dans un pays étranger.
- Une TB pharmacorésistante devrait être soupçonnée chez les patients qui : (i) ont déjà été traités contre une TB active; (ii) sont nés, ont résidé ou ont voyagé dans un pays où la TB pharmacorésistante est prévalente; ou (iii) ont été exposés à un cas contagieux de TB pharmacorésistante.
- Au sein des programmes, il est recommandé d'accorder la priorité à la prévention de la TB pharmacorésistante plutôt qu'à sa prise en charge. Pour prévenir la résistance, il est important de : (i) prescrire un schéma et une posologie adéquats; (ii) s'assurer de l'observance du schéma prescrit et du repérage rapide des patients qui n'observent pas le traitement, le plus simple moyen d'y parvenir étant d'observer l'ingestion de chaque dose; et (iii) ne jamais ajouter un seul médicament à un schéma non efficace.
- Au Canada, il est recommandé de déterminer la sensibilité de tous les isolats initiaux de *Mycobacterium tuberculosis* à l'isoniazide (INH), à la rifampicine (RMP), au pyrazinamide (PZA) et à l'éthambutol (EMB).
- Il est aussi recommandé d'effectuer une épreuve de sensibilité (antibiogramme) aux antituberculeux mineurs chez tous les isolats qui sont résistants à la RMP, polyrésistants (résistants à deux antituberculeux majeurs ou plus autres que l'INH et la RMP) ou multirésistants (résistants à l'INH et à la RMP, avec ou sans résistance à d'autres antituberculeux majeurs). En cas d'intolérance à ces agents ou combinaisons d'agents, la sensibilité aux antituberculeux mineurs devrait être déterminée.
- Dans les présentes Normes, les fluoroquinolones (FQN) de troisième et de quatrième générations (lévofloxacine et moxifloxacine) peuvent remplacer l'INH dans le traitement de la TB résistante à l'INH.

- Il est recommandé de personnaliser le traitement de la TB-MR en fonction des résultats de l'antibiogramme. Le schéma thérapeutique devrait comprendre au moins quatre antituberculeux auxquels l'isolat initial est sensible; si possible, on devrait compter parmi ces quatre agents une FQN et un agent injectable (p. ex. amikacine ou capréomycine).
- Les médicaments choisis pour la phase initiale du traitement de la TB-MR devraient être administrés pendant au moins 8 mois.
- Le traitement de la TB-MR est complexe et nécessite de l'expérience et une expertise particulière. Il est donc fortement recommandé d'adresser les cas de TB-MR à un médecin ou à un centre qui possède cette expérience et cette expertise.
- La surveillance attentive des patients atteints de TB pharmacorésistante est importante pour s'assurer que le traitement sera achevé en toute sécurité et avec succès.
- Pour le traitement de l'ITL chez les contacts étroits d'un cas contagieux de TB pharmacorésistante, il est recommandé de choisir les antituberculeux d'après les résultats de l'antibiogramme.

## INTRODUCTION

On parle de TB pharmacorésistante lorsque la souche de *Mycobacterium tuberculosis* responsable de la maladie est résistante à un ou plusieurs antituberculeux majeurs (ou de première intention) : isoniazide (INH), rifampicine (RMP), pyrazinamide (PZA) et éthambutol (EMB). L'impact de la pharmacorésistance sur l'issue du traitement antituberculeux varie selon le ou les médicaments auxquels la souche est résistante et témoigne du rôle différent mais complémentaire de chaque agent dans le traitement de la TB<sup>1</sup>.

À l'échelle mondiale, la prescription inadéquate d'antituberculeux, la prescription d'antituberculeux adéquats mais non disponibles, la supervision inadéquate et, plus rarement, la malabsorption des antituberculeux ont augmenté la prévalence de la TB pharmacorésistante. Dans les pays à faible ou moyen revenu, le recours, en raison des ressources limitées, à des schémas normalisés qui ne tiennent pas compte des résultats de l'antibiogramme effectué avant le début du traitement a pu accessoirement amplifier le problème de la pharmacorésistance. Dans une revue systématique et méta-analyse de la pharmacorésistance initiale et de l'issue du traitement de la TB, l'incidence cumulative de la résistance acquise chez les souches qui étaient sensibles au départ à tous les antituberculeux était de 0,8 % (intervalle de confiance à 95 % [IC] : 0,5 % à 1,0 %), comparativement à 6 % (IC : 4 % à 8 %) chez les souches initialement résistantes à un seul antituberculeux et à 14 % (IC : 9 % à 20 %) chez les souches initialement polyrésistantes<sup>2</sup>.

Le quatrième rapport mondial intitulé *Anti-tuberculosis drug resistance in the world*, qui est produit par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, décrit les profils de résistance dans 81 pays et deux régions administratives spéciales de Chine de 2002 à 2006<sup>3</sup>. La résistance moyenne, pondérée selon la population, à l'INH, la RMP, l'EMB ou la streptomycine (SM) était de 17,0 % (IC à 95 % : 13,6 % à 20,4 %) parmi les nouveaux cas, de 35,0 % (IC : 24,1 % à 45,8 %) parmi les cas déjà traités et de 20 % (IC : 16,1 % à 23,9 %) parmi tous les cas de TB.

La moyenne mondiale pondérée de la TB multirésistante (TB-MR), définie comme une résistance à tout le moins à l'INH et à la RMP, les deux antituberculeux les plus importants, était de 2,9 % (IC : 2,2 % à 3,6 %) parmi les nouveaux cas, de 15,3 % (IC : 9,6 % à 21,0 %) parmi les cas déjà traités et de 5,3 % (IC : 3,9 % à 6,7 %) parmi tous les cas de TB. En 2008, on a estimé à 440 000 le nombre de nouveaux cas de TB-MR dans le monde, et l'Inde et la Chine représentaient près de 50 % des cas mondiaux<sup>4</sup>. Dans les 46 pays qui exerçaient une surveillance continue de la résistance aux antituberculeux mineurs ou avaient déclaré les résultats d'enquêtes représentatives sur cette résistance chez les cas de TB-MR, 5,4 % des cas se sont révélés atteints d'une TB ultrarésistante (TB-UR), définie comme une résistance à l'INH et à la RMP, à l'une ou l'autre des fluoroquinolones (FQN) et à l'un ou l'autre des agents injectables de deuxième intention (amikacine, kanamycine ou capréomycine)<sup>3,4</sup>.

## SYSTÈMES NATIONAUX DE SURVEILLANCE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX

Au Canada, deux systèmes permettent d'exercer une surveillance de la TB pharmacorésistante.

### SYSTÈME CANADIEN DE DÉCLARATION DES CAS DE TUBERCULOSE (SCDCT) DE L'ASPC

Les programmes provinciaux et territoriaux de lutte antituberculeuse participent à ce système national de surveillance en déclarant au Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) tous les nouveaux cas de TB active et tous les cas de retraitement. De 2006 à 2010, la TB pharmacorésistante a été signalée principalement parmi les personnes ayant déjà été traitées contre la TB (« cas de retraitement ») et parmi les personnes nées à l'étranger (voir le tableau 1)\*.

Sur les 5 807 nouveaux cas de TB active, 5,3 % étaient infectés par une souche résistante à l'INH et sensible à la RMP, et 0,7 %, par une souche multirésistante. Sur les 427 cas de retraitement, 7,5 % étaient infectés par une souche résistante à l'INH et sensible à la RMP, et 2,3 %, par une souche multirésistante<sup>5</sup>. De 2006 à 2010, comparativement aux personnes nées au Canada, les cas de TB nés à l'étranger étaient 1,9 fois plus nombreux à être porteurs d'une souche résistante à l'INH et sensible à la RMP et presque 13 fois plus nombreux à souffrir d'une TB-MR. Les taux plus élevés de pharmacorésistance parmi les personnes nées à l'étranger font écho aux taux plus élevés de pharmacorésistance dans leur pays ou région d'origine. Dans les pays où la majorité des habitants ont accès au traitement de courte durée sous observation directe (TOD) (voir le chapitre 5, Le traitement de la tuberculose active), les taux de pharmacorésistance sont plus faibles<sup>6</sup>. En Alberta, la prévalence de la TB-MR était plus forte parmi les immigrants arrivés au pays dans la décennie se terminant en 2011 que dans la décennie se terminant en 1991 ou en 2001 (figure 1)<sup>7</sup>. Au Canada, les cas de TB pharmacorésistante consultent plus rapidement un médecin après leur arrivée que les cas de TB pharmacosensible (figure 2)<sup>8</sup>.

\* Avant 2008, les cas de « retraitement » étaient appelés des cas de « rechute ».

Au Canada, les immigrants originaires de la région du Pacifique Ouest peuvent présenter un risque plus élevé de TB-MR à cause des souches Beijing/W de *M. tuberculosis*<sup>9</sup>. La plupart des cas de TB (71,0 %) et de TB-MR (84,0 %) au Canada ont été déclarés dans trois provinces : Colombie-Britannique, Ontario et Québec<sup>10</sup>.

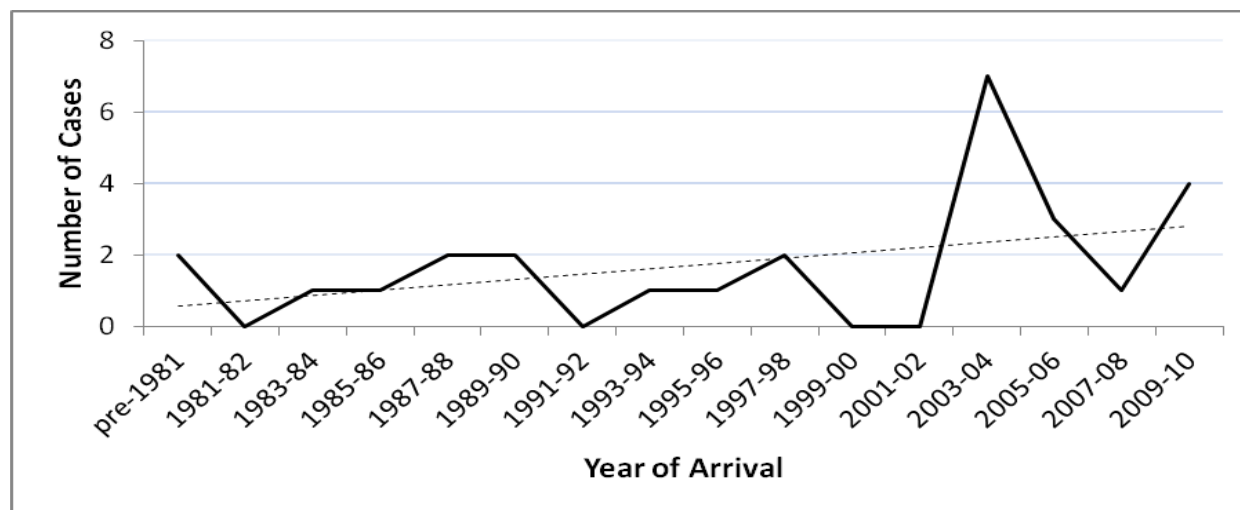
**Tableau 1. Profils de résistance à l'INH et à la RMP des souches initiales du complexe *M. tuberculosis* isolées chez les cas de TB au Canada, selon le type de maladie et le pays de naissance, 2006-2010\***

Profil de résistance		Type de maladie		Pays de naissance							
				Nés au Canada		Nés à l'étranger		Inconnu		Total	
				N	%	N	%	N	%	N	%
Sensibilité à l'INH et à la RMP	Nouveau cas actif	1 733	84,4	3 600	84,7	89	78,8	5 422	84,5		
	Cas de retraitement	163	7,9	211	5,0	8	7,1	382	6,0		
	Inconnu	76	3,7	82	1,9	10	8,8	168	2,6		
Résistance à l'INH, sensibilité à la RMP	Nouveau cas actif	66	3,2	268	6,3	3	2,7	337	5,3		
	Cas de retraitement	8	0,4	23	0,5	1	0,9	32	0,5		
	Inconnu	2	0,1	8	0,2	2	1,8	12	0,2		
Résistance à la RMP, sensibilité à l'INH	Nouveau cas actif	2	0,1	4	0,1	0	0,0	6	0,1		
	Cas de retraitement	1	0,0	2	0,0	0	0,0	3	0,0		
	Inconnu	1	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0		
Résistance à l'INH et à la RMP (TB-MR)	Nouveau cas actif	1	0,0	41	1,0	0	0,0	42	0,7		
	Cas de retraitement	0	0,0	10	0,2	0	0,0	10	0,2		
	Inconnu	1	0,0	3	0,1	0	0,0	4	0,1		
Total		2 054	100,0	4 252	100,0	113	100,0	6 419	100,0		

INH = isoniazide, RMP = rifampicine, TB-MR = TB multirésistante

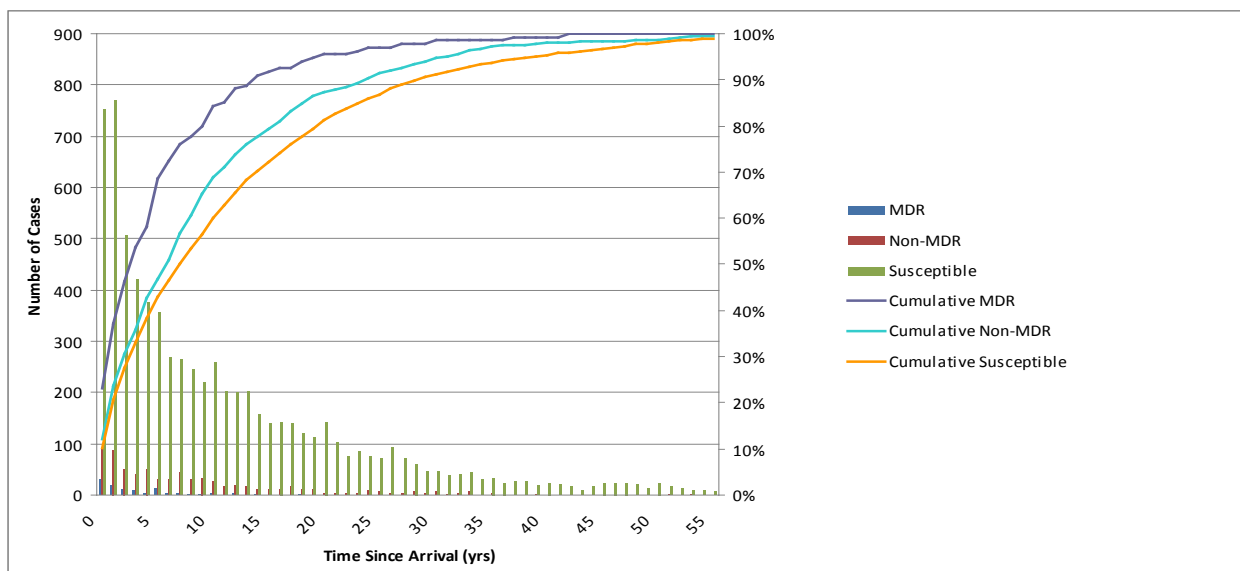
\*Basé sur le Système canadien de déclaration des cas de tuberculose, Agence de la santé publique du Canada<sup>5</sup>.

**Figure 1. Nombre de personnes nées à l'étranger ayant obtenu un diagnostic de TB-MR en Alberta selon l'année d'arrivée. Le nombre de cas est représenté par la ligne pleine et la tendance, par la ligne en tirets<sup>7</sup>.**



Number of cases = Nombre de cas, Year of Arrival = Année d'arrivée, pre-1981 = avant 1981

**Figure 2. Temps écoulé entre l'arrivée au Canada et le diagnostic de la tuberculose à culture positive chez les personnes nées à l'étranger selon le profil de sensibilité aux antituberculeux de l'isolat initial (1997-2008)<sup>8</sup>**



Number of Cases = Nombre de cas, Time Since Arrival (yrs) = Temps écoulé depuis l'arrivée (années), MDR = Multirésistance, Non-MDR = Non-multirésistance, Susceptible = Sensibilité, Cumulative MDR = Multirésistance cumulative, Cumulative Non-MDR = Non-multirésistance cumulative, Cumulative Susceptible = Sensibilité cumulative

Le temps écoulé entre l'arrivée et le diagnostic a été calculé en soustrayant l'année d'arrivée de l'année du diagnostic. L'année d'arrivée était connue pour 6 928 des 10 589 cas nés à l'étranger. Le temps écoulé pris en compte va de 0 à 55 ans.

Le graphique à barres représente le nombre absolu de cas diagnostiqués, et le graphique à lignes, la proportion cumulative de cas de TB nés à l'étranger diagnostiqués depuis leur arrivée au Canada.



## SYSTÈME CANADIEN DE SURVEILLANCE DES LABORATOIRES DE TUBERCULOSE (SCSLT) DE L'ASPC

Ce système national de surveillance en laboratoire a été mis sur pied en 1998 en vue de recueillir des données à jour sur la résistance aux antituberculeux dans tout le Canada. Au nombre des laboratoires participants figurent les membres du Réseau technique canadien des laboratoires de tuberculose (représentant toutes les provinces et tous les territoires). Le lecteur trouvera au tableau 2 un aperçu des profils généraux de résistance aux antituberculeux au Canada de 2006 à 2010, basé sur les rapports publiés par ce système. Il trouvera aussi sur le site <http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/index-fra.php> d'autres rapports, dont le rapport annuel intitulé *La résistance aux antituberculeux au Canada*<sup>10</sup>.

La pharmacorésistance est détectée au moyen d'une épreuve de sensibilité *in vitro* aux médicaments (antibiogramme) sur une culture pure du complexe *M. tuberculosis* (CMTB) isolé dans un échantillon clinique prélevé chez le patient (voir le chapitre 3, Le diagnostic de la tuberculose active et de la pharmacorésistance). Il est crucial que les résultats de laboratoire soient communiqués dans un court délai si l'on veut diagnostiquer rapidement et traiter comme il se doit une TB pharmacorésistante. Les progrès récents en biologie moléculaire ont permis d'identifier les locus génétiques et les mécanismes biologiques de la résistance à chacun des antituberculeux majeurs et à certains antituberculeux mineurs (voir ci-après).

**Tableau 2. Profils généraux de la résistance aux antituberculeux signalée au Canada chez les isolats initiaux et de suivi du complexe *M. tuberculosis*, 2006-2010\***

Année de déclaration												
	2006		2007		2008		2009		2010		2006-2010	
	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
Tous les isolats	1 389	100	1 267	100	1 356	100	1 331	100	1 276	100	6 619	100
Isolats sensibles	1 263	90,9	1 134	89,5	1 240	91,4	1 204	90,5	1 164	91,2	6 005	90,7
<b>Résistance à tout antituberculeux majeur<sup>†</sup></b>												
Toute résistance à l'INH	101	7,3	110	8,7	102	7,5	113	8,5	101	7,9	527	8,0
Toute résistance à la RMP	24	1,7	13	1	19	1,4	21	1,6	18	1,4	95	1,4
Toute résistance à l'EMB	12	0,9	23	1,8	13	1	17	1,3	10	0,8	75	1,1
Toute résistance au PZA	16	1,2	27	2,1	22	1,6	18	1,4	25	2	108	1,6
<b>Résistance à au moins un antituberculeux majeur</b>	<b>126</b>	<b>9,1</b>	<b>133</b>	<b>10,5</b>	<b>116</b>	<b>8,6</b>	<b>127</b>	<b>9,5</b>	<b>112</b>	<b>8,8</b>	<b>614</b>	<b>9,3</b>
Monorésistance	107	7,7	111	8,8	94	6,9	98	7,4	88	6,9	498	7,5
Polyrésistance	3	0,2	11	0,9	7	0,5	11	0,8	6	0,5	38	0,6
Multirésistance	16	1,2	11	0,9	15	1,1	18	1,4	18	1,4	78	1,2

systématiquement INH = isoniazide, RMP = rifampicine, EMB = éthambutol, PZA = pyrazinamide

\* D'après les résultats de l'antibiogramme des isolats cliniques de *M. tuberculosis* déclarés au Système canadien de surveillance des laboratoires de tuberculose<sup>10</sup>. Ces chiffres sont un peu plus élevés que ceux présentés au tableau 1, car ils comprennent aussi les résultats d'antibiogramme de certaines cultures de suivi.

† Certains laboratoires ne déclarent pas la résistance au pyrazinamide ou à la streptomycine.

## THÉORIE DE LA RÉSISTANCE AUX MÉDICAMENTS

La résistance aux antituberculeux est généralement classée en trois types<sup>11</sup>.

### 1. Résistance primaire :

Quand des patients n'ayant jamais été traités s'avèrent être porteurs d'une souche résistante, vraisemblablement parce qu'ils ont été infectés par une source extérieure de bacilles résistants. Il est rare que des personnes nées au Canada présentent une résistance primaire, à moins qu'elles n'aient voyagé dans un pays où la prévalence de la résistance aux antituberculeux est élevée.

### 2. Résistance acquise :

Quand des patients qui étaient d'abord porteurs de bacilles tuberculeux sensibles aux médicaments ont acquis plus tard une résistance par suite d'un traitement inadéquat, mal adapté ou irrégulier ou, le plus souvent, de la non-observance du schéma thérapeutique. La résistance acquise est rare chez les personnes nées au Canada, peut-être parce qu'on utilise souvent la TOD pour favoriser l'observance du traitement<sup>12</sup>.

### 3. Résistance initiale :

Quand on observe une résistance aux médicaments chez des patients qui affirment n'avoir jamais été traités, mais dont les antécédents pharmacologiques ne peuvent être vérifiés. En réalité, il s'agit pour certains cas d'une résistance primaire véritable et, pour d'autres cas, d'une résistance acquise non divulguée. Chez les immigrants qui affirment n'avoir jamais été traités, il est peut-être préférable de parler de résistance *initiale* plutôt que de résistance primaire, à moins qu'on puisse vérifier les antécédents de prise de médicaments. La théorie qui suit concerne la résistance acquise aux antituberculeux<sup>†</sup>.

Pour prévenir la TB pharmacorésistante, il est essentiel de bien comprendre la théorie de la résistance acquise. Dans toute population importante de bacilles tuberculeux, on trouvera plusieurs mutants naturels qui sont résistants aux médicaments<sup>13,14</sup>. Des mutations aléatoires qui confèrent une résistance à chacun des antituberculeux majeurs surviennent à des fréquences prévisibles dans les populations *non traitées* de bacilles tuberculeux (tableau 3). Une cavité tuberculeuse de 2 cm de diamètre qui abrite 10<sup>8</sup> (100 millions) bacilles peut contenir quelques bacilles (environ 100) résistants à l'INH, quelques-uns (environ 10) qui sont résistants à la RMP, quelques-uns (environ 10 à 100) qui sont résistants à l'EMB, et ainsi de suite. Cela ne signifie pas que, lorsqu'un échantillon de cette population de bacilles sera cultivé en laboratoire, on établira qu'il est résistant à ces médicaments. Pour que le laboratoire déclare une résistance, il faut qu'au moins 1 % de la population de bacilles soit résistante au médicament<sup>13,15,16</sup>. Lorsque 1 % ou plus de la population de bacilles est résistante à un médicament donné, un traitement qui dépend de ce médicament a moins de chances de succès sur le plan clinique<sup>13,15,16</sup>.

<sup>†</sup>Pour la déclaration du « type de maladie » au moment du diagnostic, les termes « nouveau cas actif » et « cas de retraitement » sont utilisés (voir l'annexe A pour connaître la définition de ces termes). La pharmacorésistance parmi les nouveaux cas est définie par l'OMS comme [TRADUCTION] « la présence d'isolats résistants de *M. tuberculosis* chez des patients qui, après avoir été questionnés directement, affirment n'avoir jamais été traités contre la tuberculose (pendant au moins 1 mois) et, dans les pays où de la documentation adéquate est disponible, pour lesquels on ne trouve aucun document indiquant un tel traitement »<sup>3</sup>. La pharmacorésistance parmi les cas déjà traités (cas de retraitement) est définie par l'OMS comme [TRADUCTION] « la présence d'isolats résistants de *M. tuberculosis* chez des patients qui, après avoir été questionnés directement, affirment avoir été traités contre la tuberculose pendant 1 mois ou plus, ou, dans les pays où de la documentation adéquate est disponible, pour lesquels on trouve des documents indiquant un tel traitement »<sup>3</sup>. Cette catégorie comprend les patients qui ont acquis une résistance, ceux dont la primo-infection passée était causée par une souche résistante, qui ont été traités et ont rechuté ou dont le traitement a échoué, et ceux qui ont été réinfectés.

**Tableau 3. Taux de mutation (par bactérie, par génération) et fréquence moyenne des mutants (dans une population non apparentée de bactéries, la proportion de bacilles résistants) à l'égard de plusieurs agents couramment utilisés<sup>15</sup>**

Médicament	Taux de mutation	Fréquence moyenne des mutants
INH (0,2 µg/mL)	$1,84 \times 10^{-8}$	$3,5 \times 10^{-6}$
RMP (1,0 µg/mL)	$2,2 \times 10^{-10}$	$1,2 \times 10^{-8}$
EMB (5,0 g/mL)	$1,0 \times 10^{-7}$	$3,1 \times 10^{-5}$
SM (2,0 µg/mL)	$2,9 \times 10^{-8}$	$3,8 \times 10^{-6}$

INH = isoniazide, RMP = rifampicine, EMB = éthambutol, SM = streptomycine

Les sites de résistance à l'intérieur des mutants sont situés sur les chromosomes et ne sont pas reliés. Aussi, le risque qu'un bacille développe *spontanément* une résistance à deux agents non apparentés est-il le produit de probabilités : par exemple, dans le cas de la résistance à l'INH et à la RMP, 1 sur  $10^8$  multiplié par 1 sur  $10^{10}$  égale 1 sur  $10^{18}$ . Parce que le nombre total de bacilles dans l'organisme, même si la maladie est très avancée, atteint rarement ce nombre ( $10^{18}$ ), l'apparition spontanée d'un bacille multirésistant est un phénomène très rare. Comme l'ont indiqué si clairement Iseman et Madsen<sup>17</sup> [TRADUCTION] : « C'est là le principe directeur de la chimiothérapie antituberculeuse moderne. Parce qu'une résistance spontanée à deux médicaments est très rare, le traitement associant deux médicaments (ou plus) prévient l'émergence d'une résistance progressive de la manière suivante : certains bacilles de la population seront résistants au médicament A et d'autres seront résistants au médicament B, mais aucun ne sera simultanément résistant aux deux médicaments. Ainsi, le médicament B tuera les bacilles qui sont résistants au médicament A et vice versa. En principe, cela signifie qu'un schéma associant deux médicaments devrait permettre de traiter un cas courant de TB *sensible aux médicaments* ». Comme le PZA permet de tuer plus rapidement les bacilles dans la phase initiale et raccourcit le traitement, et comme la charge bacillaire peut à l'occasion être très grande, le PZA est habituellement ajouté à l'INH et à la RMP; pour prévenir une résistance acquise à la RMP dans l'éventualité où l'isolat initial de *M. tuberculosis* (MTB) serait résistant à l'INH, on ajoute habituellement de l'EMB à l'INH, à la RMP et au PZA<sup>1,18</sup>. Par conséquent, le traitement de courte durée standard recommandé fait appel à quatre antituberculeux : INH, RMP, PZA et EMB. Si l'isolat initial s'avère sensible à tous ces antituberculeux, l'EMB peut être interrompu (voir le chapitre 5, Le traitement de la tuberculose active).

En présence d'une infection tuberculeuse latente (ITL), et non pas d'une TB active, il est raisonnable de présumer que la charge bacillaire est faible, et le traitement peut alors s'effectuer à l'aide d'un seul antituberculeux, habituellement l'INH<sup>18</sup>.

L'émergence d'une résistance aux médicaments est attribuable à la sélection de mutants résistants préexistants dans la population bactérienne originale par suite de la « pression exercée par les médicaments »<sup>15,17</sup>. Par exemple, si seule l'INH est prescrite (ou si c'est le seul antituberculeux majeur inclus dans une polythérapie), elle tuera toutes les bactéries qui lui sont sensibles, y compris les mutants aléatoires qui sont résistants à des médicaments tels que la RMP ou l'EMB, mais elle ne tuera pas les mutants qui lui sont résistants.

Ceux-ci continueront donc à se multiplier et finiront par prédominer dans la population de bacilles parce qu'ils ont un avantage sélectif en présence du médicament, et l'INH sera éliminée de l'arsenal thérapeutique. La probabilité que s'opère cette sélection dépend de la durée de cette monothérapie : elle s'élève à 25 % chez les patients qui reçoivent uniquement de l'INH pendant 2 semaines, à 60 % chez ceux qui prennent ce médicament pendant 6 mois et à 80 % chez ceux qui le prennent pendant 2 ans<sup>19</sup>. Si l'on ajoute maintenant uniquement de la RMP au schéma, le même mécanisme entrera en jeu et l'on assistera à l'émergence d'une souche multirésistante (résistante à l'INH et à la RMP); la RMP tuera toutes les bactéries résistantes à l'INH, mais elle ne tuera pas les quelques mutants aléatoires dans la nouvelle population qui sont résistants à la fois à l'INH et à la RMP<sup>15,17</sup>.

Cette théorie classique de la résistance dans les cas de TB présuppose une suite d'événements au cours desquels le patient reçoit effectivement une monothérapie. Elle n'explique pas comment la résistance peut apparaître seulement à cause du manque de régularité dans la prise des médicaments et sans monothérapie. D'autres mécanismes ont été proposés pour expliquer la résistance dans ces circonstances<sup>15,20,21</sup>. Il faut essentiellement plusieurs cycles de destruction (pendant la prise de médicaments) et de croissance nouvelle (quand cesse la prise de médicaments). Pendant chacun de ces cycles, il s'opère une sélection en faveur des mutants résistants par rapport à la population de bacilles sensibles aux médicaments. Un nouveau cycle de croissance peut se produire jusqu'à ce que la taille de la population originale soit atteinte et il en résulte des proportions croissantes de bacilles résistants au début de chaque nouveau cycle.

## QUAND SOUPÇONNER UNE TB PHARMACORÉSISTANTE<sup>22</sup>

On devrait envisager la possibilité d'une pharmacorésistance au moment où l'on choisit le schéma thérapeutique initial. Si l'on ne tient pas compte de cette possibilité avant d'obtenir les résultats de l'antibiogramme des semaines plus tard, il se peut qu'on prescrive inutilement un schéma thérapeutique inadéquat.

Voici les principaux facteurs prédictifs d'une pharmacorésistance chez les patients qui n'ont pas encore commencé à prendre leurs antituberculeux :

### 1. Traitement antérieur d'une TB active

Une TB pharmacorésistante devrait être soupçonnée si le patient a déjà été traité contre une TB pulmonaire à frottis positif ou cavitaires; si le schéma thérapeutique était inadéquat ou a été auto-administré ou; si le patient n'observait pas le traitement. Par contre, si le patient a été perdu de vue pendant une TOD comportant plusieurs médicaments (il a alors cessé de prendre tous les médicaments en même temps) ou a connu une rechute après avoir terminé un schéma normalisé sous observation directe, la probabilité que l'isolat soit pharmacorésistant est théoriquement plus faible<sup>23</sup>.

Comme l'a indiqué le Francis J. Curry National Tuberculosis Center:<sup>22</sup> [TRADUCTION] « le recueil des antécédents de traitement d'une TB antérieure demande beaucoup de patience et d'attention aux détails. Dans un milieu où la confidentialité est importante et où les valeurs culturelles doivent être prises en compte, il faut prévoir beaucoup de temps, avoir recours (au besoin) à un interprète compétent et objectif et être prêt à répéter ou à reformuler une question pour obtenir l'information. Il faut inciter le patient à fournir des informations exactes en lui posant des questions et en formulant des réponses sans porter de jugement de valeur. On doit demander au patient s'il a en sa possession des renseignements écrits concernant son traitement, d'anciennes radiographies, etc. ». Dans le cas des patients nés au Canada, les dossiers concernant le traitement antérieur peuvent avoir été conservés par le programme provincial ou territorial de lutte antituberculeuse. Dans le cas des personnes nées à l'étranger qui ont été orientées vers des services de surveillance médicale par Citoyenneté et Immigration Canada (CIC) à cause d'une TB pulmonaire inactive, d'antécédents de TB ou d'une autre affection qui accroît leur risque de souffrir d'une TB active, il peut exister à l'étranger des dossiers concernant un traitement antérieur qui peuvent être récupérés par CIC (voir le chapitre 13, La surveillance et le dépistage de la tuberculose dans les populations à haut risque).

En présence d'une TB active qui n'a pas été reconnue, l'administration du traitement prévu contre l'ITL, même pendant un seul mois, peut entraîner une pharmacorésistance.

**2. La naissance, la résidence ou des voyages longs (1mois ou plus) ou fréquents dans un pays ou une région où le taux de pharmacorésistance est élevé.**

Bien que la TB pharmacorésistante soit plus courante parmi les personnes nées à l'étranger que dans les autres groupes de la population canadienne, il est relativement rare qu'elle soit transmise à des personnes nées au Canada par des personnes nées à l'étranger<sup>12,24</sup>.

**3. L'exposition à un cas contagieux de TB pharmacorésistante, y compris l'exposition dans un établissement où une résistance aux médicaments a été observée, p.ex. un établissement correctionnel, un refuge pour sans-abri ou un autre lieu de rassemblement.**

Bien que certaines données semblent indiquer que les bacilles pharmacorésistants seraient moins transmissibles ou moins pathogènes une fois transmis que les bacilles sensibles aux médicaments<sup>25-34</sup>, d'autres données laissent entendre que ce ne serait pas le cas et que le plus faible risque de transmission serait contrebalancé par des périodes plus longues de contagiosité des cas résistants<sup>34,35</sup> ou par la survenue de mutations compensatoires dans les bacilles pharmacorésistants<sup>36</sup>. Les données cliniques étayant la capacité de transmission des souches pharmacorésistantes sont très convaincantes<sup>37-40</sup>. En pratique, c.-à-d. pour la prescription de schémas thérapeutiques ou la recherche des contacts, les bacilles pharmacorésistants devraient être considérés comme étant tout aussi transmissibles et tout aussi pathogènes que les bacilles pharmacosensibles.

#### 4. L'exposition à un cas de TB active qui a déjà été traité contre une TB et qui a connu un échec thérapeutique ou une rechute et dont on ne connaît pas les résultats de l'antibiogramme.

Suivant les circonstances de chaque cas (p. ex. probabilité de résistance à plus d'un antituberculeux majeur, gravité de la maladie), un schéma empirique étendu peut être indiqué d'entrée de jeu. Bien que peu de pays déclarent des données non regroupées sur la pharmacorésistance selon le statut à l'égard du VIH, dans les deux pays où les données sont les plus robustes (Lettonie et Donetsk Oblast, Ukraine), une association significative a été observée entre le VIH et la TB-MR<sup>3</sup>. Cette association pourrait s'expliquer davantage par des facteurs environnementaux (p. ex. la transmission dans des habitations collectives) que par des facteurs biologiques<sup>41</sup>.

Une souche sensible peut devenir résistante ou une souche monorésistante peut devenir polyrésistante (voir ci-après) au cours du traitement. Un tel phénomène est plus probable dans les circonstances suivantes :

- lorsque le schéma thérapeutique est inadéquat dès le départ<sup>15,17</sup>;
- lorsque la prise des antituberculeux prescrits est intermittente ou irrégulière<sup>15,17</sup>;
- lorsque le patient absorbe mal un ou plusieurs des médicaments du schéma thérapeutique<sup>15</sup>;
- lorsque le patient souffre d'une TB pulmonaire cavitaire (les cavités contiennent un grand nombre de bacilles, et donc un grand nombre de mutants résistants)<sup>42</sup>;
- lorsque la maladie du patient est confinée, p. ex. dans le cas d'un empyème tuberculeux, affection rare dans laquelle des différences dans la pénétration des antituberculeux ont été décrites<sup>43</sup>.

De rares cas d'infection mixte, dans lesquels il y a eu sélection d'une sous-population de bacilles résistants, ont été signalés pendant le traitement par des antituberculeux majeurs d'une population dominante sensible aux médicaments<sup>44,45</sup>. On a également observé des cas de réinfection par une souche résistante pendant le traitement d'une maladie due à une souche sensible<sup>46</sup>.

Environ 80 % des cas de TB pulmonaire causée par une souche sensible qui reçoivent le traitement standard associant quatre médicaments obtiendront un résultat négatif à la culture d'expectorations effectuée 2 mois après le début du traitement<sup>47</sup>. Cependant, une détérioration clinique ou radiographique progressive ou l'absence de négatification rapide du frottis ou de la culture devraient laisser entrevoir un échec thérapeutique (défini comme : [i] des frottis d'expectorations positifs après 5 mois ou plus de traitement; ou [ii] la persistance ou la récurrence de cultures positives après 4 mois ou plus de traitement chez les patients dont la prise de médicaments a été confirmée) et une résistance acquise<sup>47,48</sup>. Les résultats de l'antibiogramme devraient être examinés et l'antibiogramme devrait être répété. Tout traitement auto-administré, si utilisé, devrait être abandonné en faveur d'une TOD et, au cas où les médicaments seraient mal absorbés, leurs concentrations sériques devraient être mesurées<sup>47</sup>. Selon les circonstances, on envisagera un changement ou un renforcement du schéma thérapeutique. Si l'on décide de renforcer le schéma, au moins deux nouveaux médicaments devraient être ajoutés (on ne devrait jamais ajouter un médicament unique à un schéma inefficace). Les nouveaux médicaments devraient être choisis parmi ceux auxquels la souche est sensible ou que le patient n'a jamais pris<sup>22</sup>.

## PRISE EN CHARGE DE LA TB PHARMACORÉSISTANTE

Les mesures suivantes sont recommandées pour la prise en charge optimale de la TB pharmacorésistante, en particulier de la TB-MR : antibiogramme à l'aide des techniques les plus modernes; approvisionnement ininterrompu en antituberculeux majeurs et mineurs (voir ci-après); capacité d'offrir une TOD; et accès à un médecin et à une équipe ayant l'expérience de la prise en charge de la TB pharmacorésistante. Les mesures pour s'assurer d'un approvisionnement ininterrompu en médicaments devraient être mises en branle au moins 6 mois avant le moment où l'on pense avoir besoin de ces médicaments, et les besoins devraient être estimés le plus exactement possible<sup>49</sup>.

La méthode « de référence » de l'OMS pour l'antibiogramme de *M. tuberculosis* avec les antituberculeux majeurs est un système de culture automatisé en milieu liquide et un test indirect ou direct<sup>50</sup>. De tels systèmes d'antibiogramme phénotypique ont une exactitude maximale avec l'INH et la RMP, mais sont moins fiables (mesure dans laquelle un résultat d'analyse demeure constant lorsque l'analyse est répétée dans des conditions identiques) et reproductibles (mesure dans laquelle un résultat est reproduit ou répété avec exactitude dans des conditions d'analyse variables) avec le PZA, l'EMB et la SM. L'antibiogramme en milieu liquide pour les aminoglycosides, les polypeptides et les FQN s'est révélé avoir une fiabilité et une reproductibilité relativement bonnes<sup>50</sup>. Le Clinical and Laboratory Standards Institute, qui offre des guides opératoires pratiques favorisant l'uniformité des pratiques de laboratoire, la précision et l'utilisation efficace des ressources, recommande d'effectuer un antibiogramme avec un panel d'antituberculeux mineurs pour tous les isolats dont la sensibilité aux antituberculeux majeurs a été évaluée et qui se sont révélés monorésistants à la RMP ou résistants à deux des antituberculeux majeurs<sup>51</sup>. Lorsqu'une FQN pourrait être ajoutée au traitement à cause d'une monorésistance à l'INH (voir ci-après), il est aussi recommandé d'évaluer la sensibilité aux antituberculeux mineurs<sup>51</sup>. En prévision d'une possible résistance ou intolérance à l'INH, de nombreux laboratoires ajoutent systématiquement des FQN au panel d'antituberculeux majeurs pour l'antibiogramme. En 2011 au Canada, quatre laboratoires évaluaient la sensibilité aux antituberculeux mineurs : les laboratoires provinciaux de l'Alberta, de l'Ontario et du Québec et le Centre national de référence en mycobactériologie du Manitoba<sup>10,52</sup>.

Aucune étude randomisée définitive n'a été menée sur le traitement des divers profils de résistance aux médicaments. Les recommandations relatives au traitement se fondent sur des données qui ne sont pas idéales. À quelques exceptions près, les schémas thérapeutiques contre la TB non respiratoire pharmacorésistante sont les mêmes que ceux prescrits pour la TB respiratoire<sup>49</sup>. Ces schémas présupposent généralement que le profil de résistance aux médicaments n'a pas changé entre le moment où l'échantillon a été prélevé et celui où les résultats de l'antibiogramme phénotypique ont été transmis. Malheureusement, il peut s'écouler entre les deux plusieurs semaines au cours desquelles le patient reçoit un traitement standard ou empirique. Si l'isolat initial du bacille tuberculeux s'avère polyrésistant ou multirésistant, non seulement le schéma standard ou empirique aura-t-il peut-être été inadéquat en ne fournissant pas un nombre suffisant de médicaments assez puissants, mais il pourra également avoir induit une résistance aux autres antituberculeux inclus dans le schéma initial (résistance « amplifiée »).

Il n'y a en fait que trois façons d'éviter un tel scénario : (i) retarder le traitement jusqu'à ce que les résultats de l'antibiogramme de l'isolat initial soient disponibles (option rarement acceptable); (ii) s'assurer (dans la limite du raisonnable) que le schéma empirique est assez puissant pour être efficace s'il s'avère que l'isolat initial est très résistant; ou (iii) utiliser l'une des nouvelles méthodes d'antibiogramme génotypique qui ciblent les mutations conférant une résistance et peuvent déceler rapidement une résistance à l'INH ou à la RMP (voir ci-après)<sup>7</sup>.

## CONSIDERATIONS DIAGNOSTIQUES

Au Canada, une résistance à la RMP évoque fortement (85 % du temps ou plus) la présence d'une TB-MR (voir le tableau 1). Deux nouveaux types de tests moléculaires approuvés par l'OMS, les tests d'hybridation inverse en ligne (ou LPA, *line probe assays*) et le Xpert MTB/RIF, permettent de détecter rapidement la résistance à la RMP et, ce faisant, signalent la présence possible d'une TB-MR<sup>50</sup>. Les LPA font appel à une technique d'hybridation par PCR (amplification en chaîne par la polymérase) pour identifier les espèces du CMTB tout en détectant les souches pharmacorésistantes à l'aide des polymorphismes mononucléotidiques le plus souvent associés à la résistance. Le principal avantage des LPA est qu'ils peuvent être réalisés directement sur des échantillons d'expectorations à frottis positif et permettent de connaître rapidement (environ 5 heures) la sensibilité des bacilles aux antituberculeux, et ce, sans culture. Ils ont cependant comme désavantages d'être laborieux et de devoir être réalisés par du personnel très qualifié dans des locaux et avec de l'équipement de laboratoire réservés à cette fin. Le Xpert MTB/RIF est un système complètement automatisé en vase clos qui prépare l'échantillon, effectue une PCR en temps réel et fournit des résultats en moins de 2 heures (il détecte le CMTB en même temps que la résistance à la RMP [il cible la région du gène *rpoB* qui détermine la résistance à la RMP]). La sensibilité et la spécificité de ces deux tests à l'égard de la détection de la résistance à la RMP sont de l'ordre de 97 % à 100 %<sup>50,53</sup>.

L'OMS recommande actuellement l'antibiogramme rapide pour l'INH ou la RMP par rapport à l'antibiogramme classique ou à l'absence d'antibiogramme au moment du diagnostic de la TB, selon les ressources disponibles<sup>54</sup>. Le principe de base est que l'antibiogramme rapide raccourcira le délai avant la mise en route d'un traitement de deuxième intention adéquat et bénéficiera donc au patient en augmentant sa chance de guérison, en diminuant la mortalité, en réduisant l'apparition d'une résistance additionnelle et en atténuant la probabilité d'échec thérapeutique et de rechute. Des études confirmant le bien-fondé de cette approche viennent à peine d'être publiées<sup>55-57</sup>. Avec l'aide d'un modèle d'analyse décisionnelle<sup>58</sup>, des chercheurs ont conclu que l'antibiogramme rapide pour l'INH et la RMP au moment du diagnostic plutôt qu'à un moment ultérieur au cours du traitement était la stratégie d'antibiogramme la plus rentable actuellement lorsque la prévalence de la TB-MR est supérieure à 1 % et la résistance à l'INH (autre que dans la TB-MR) est supérieure à 2 %, les deux situations s'appliquant au Canada aux cas de TB nés à l'étranger (tableau 1)<sup>8</sup>. La naissance, la résidence passée ou de fréquents voyages dans l'un des 27 pays† où le fardeau de la TB-MR est élevé, en particulier si la résidence ou le voyage se sont produits dans les dernières années, devraient inciter le clinicien à demander un antibiogramme rapide<sup>4</sup>.

† Les 27 pays ayant un lourd fardeau de TB-MR sont les États membres de l'OMS qui, selon les estimations de 2008, comptaient au moins 4 000 nouveaux cas de TB-MR chaque année ou au moins 10 % des nouveaux cas de TB affichant une multirésistance. Ces pays sont l'Arménie, l'Azerbaïdjan, le Bangladesh, le Bélarus, la Bulgarie, la Chine, la République démocratique du Congo, l'Estonie, l'Éthiopie, la Géorgie, l'Inde, l'Indonésie, le Kazakhstan, le Kirghizistan, la Lettonie, la Lituanie, le Myanmar, le Nigeria, le Pakistan, les Philippines, la République de Moldova, la Fédération de Russie, l'Afrique du Sud, le Tadjikistan, l'Ukraine, l'Ouzbékistan et le Vietnam.



Les autres patients pour lesquels il serait bon de recourir à un test rapide sont ceux qui ont déjà été traités contre une TB, les contacts d'un cas de TB-MR et les personnes coinfectées par le VIH<sup>4,7</sup>. La plupart des cas de TB nés au Canada ne seraient pas de bons candidats pour les tests rapides vu la faible valeur prédictive positive de ces tests chez les groupes de patients dans lesquels la résistance à la RMP est rare. Les tests rapides ne devraient pas remplacer la culture et l'antibiogramme phénotypique. Le lecteur trouvera des renseignements concernant les méthodes actuelles de détermination de la sensibilité aux antituberculeux mineurs, le consensus en ce qui a trait à la fiabilité et à la reproductibilité de ces méthodes ainsi que les concentrations critiques avec différentes méthodes dans un document stratégique de l'OMS concernant l'usage rationnel des antituberculeux mineurs<sup>59</sup>. Des laboratoires canadiens offrent des épreuves de sensibilité à tous les antituberculeux mineurs (à l'exception de la cyclo-sérine)<sup>10,52</sup>.

## RÉSISTANCE À L'INH AVEC OU SANS RÉSISTANCE À LA SM

Au Canada, la résistance à l'INH est le type le plus courant de résistance aux antituberculeux majeurs (voir les tableaux 1 et 2). La résistance à l'INH est habituellement causée par une mutation du gène *katG* ou du gène *inhA*<sup>60,61</sup> ou, plus rarement, par une ou plusieurs mutations d'autres gènes, dont le gène *ahpC*<sup>15</sup>.

L'INH est un promédicament qui, pour être efficace contre le CMTB, doit être activé par une catalase-peroxydase, enzyme qui est régulée par le gène *katG*. La mutation du gène *katG* entraîne une forte résistance à l'INH (résistance à une concentration de 1,0 µg/mL sur milieu solide [méthode des proportions sur milieu gélosé] et de 0,4 µg/mL en milieu liquide [méthode indirecte])<sup>15,62</sup>. Lorsque le gène *katG* n'est pas muté, l'INH activée agit sur plusieurs gènes de *M. tuberculosis*, dont les plus importants sont ceux situés dans la région du promoteur du gène *inhA*<sup>62</sup>. Les mutations du gène *inhA* ou de la région du promoteur du gène *inhA* entraînent une faible résistance à l'INH (0,2 µg/mL sur milieu solide, 0,1 µg/mL en milieu liquide). Les isolats très résistants à l'INH sont habituellement sensibles à l'éthionamide; les isolats faiblement résistants à l'INH sont habituellement résistants à l'éthionamide, mais sensibles à de fortes doses (15 mg/kg ou 900 mg trois fois par semaine) d'INH (voir ci-après)<sup>62</sup>.

En général, si l'on en croit les recherches, les cas soupçonnés d'être atteints d'une TB résistante à l'INH (avec ou sans résistance à la SM) devraient entreprendre un traitement associant au moins les quatre antituberculeux majeurs en attendant les résultats de l'antibiogramme. Un schéma initial combinant les quatre médicaments est également recommandé lorsque le taux existant de résistance à l'INH parmi les patients qui n'ont jamais pris d'antituberculeux est de 4 % ou plus (voir les tableaux 1 et 2)<sup>63</sup>. Les schémas recommandés dans le traitement de la TB résistante à l'INH sont énumérés au tableau 4<sup>64,65</sup>. La présence d'une résistance à la SM ne réduit pas l'efficacité de ces schémas. Idéalement, chacun de ces schémas devrait être considéré comme le traitement *minimalement* efficace, et une TOD devrait être envisagée (voir le chapitre 5).

La TOD est particulièrement importante chez les patients souffrant d'une TB pulmonaire à frottis positif ou coinfectés par le VIH. Étant donné qu'un essai comparatif randomisé a révélé que la moxifloxacine, une FQN de quatrième génération, était équivalente à l'INH dans la phase initiale du traitement de la TB pulmonaire à frottis positif, on présume que la moxifloxacine (ou, par déduction, la lévofloxacine, FQN de troisième génération) serait tout aussi efficace que l'INH et pourrait donc remplacer cette dernière dans le traitement de la TB résistante à l'INH<sup>66</sup>.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée).

La question de savoir si une FQN peut être utilisée dans un schéma intermittent n'a pas encore été résolue; théoriquement, un schéma associant la lévofloxacine et la RMP administrées trois fois par semaine pourrait être efficace étant donné que ces deux agents ont une demi-vie similaire. Un schéma associant la moxifloxacine et la RMP administrées trois fois par semaine n'est pas conseillé, car la demi-vie de la moxifloxacine est plus longue que celle de la RMP et on aboutirait à une situation de monothérapie par la moxifloxacine<sup>65</sup>.

**Tableau 4. Schémas thérapeutiques contre la TB monorésistante à l'INH**

Phase initiale	Phase de continuation
(INH) RMP/PZA/EMB, 2 mois, chaque jour*	RMP/PZA/EMB, 4-7 mois, chaque jour ou trois fois/semaine <sup>64</sup>
(INH) RMP/PZA/EMB, 2 mois, chaque jour	RMP/EMB, 10 mois, chaque jour ou trois fois/semaine <sup>22</sup>
(INH) FQN/ RMP/PZA/EMB, 2 mois, chaque jour <sup>†</sup>	FQN/ RMP/EMB, 4-7 mois, chaque jour ou trois fois/semaine <sup>66</sup>

INH = isoniazide, RMP = rifampicine, PZA = pyrazinamide, EMB = éthambutol, FQN = lévofloxacine ou moxifloxacine

\* Si le traitement a débuté par un schéma standard comportant quatre médicaments, l'INH (en particulier si le bacille est très résistant) peut être interrompue lorsqu'une résistance phénotypique a été confirmée.

† Si un schéma comportant une FQN est employé trois fois par semaine, il devrait s'agir de lévofloxacine et non pas de moxifloxacine. Comme la demi-vie de la lévofloxacine est plus courte que celle de la moxifloxacine, il y a moins de risque qu'on aboutisse à une situation de monothérapie par la FQN<sup>65</sup>.

## RÉSISTANCE ISOLÉE À LA RMP

La résistance à la RMP est causée dans 95 % des cas par des mutations ponctuelles du gène *rpo*, qui code pour la sous-unité bêta de l'ARN polymérase dépendante de l'ADN<sup>67</sup>. La résistance à la RMP entraîne une résistance croisée à la rifabutine (RBT) dans la plupart des cas (environ 80 %) et à la rifapentine (RPT) dans tous les cas (100 %). La monorésistance à la RMP est rare, la seule exception étant la résistance acquise à la RMP chez les patients infectés par le VIH. Une telle résistance a été décrite chez des sidéens prenant de la RBT comme agent prophylactique contre le complexe *M. avium* et chez les patients coinfectés par le VIH et le bacille tuberculeux, chez lesquels on observe une association constante entre l'infection à VIH avancée (les numérations de lymphocytes CD4 chez les cas de résistance acquise aux rifamycines étaient toutes < 200 × 10<sup>6</sup>/L et habituellement < 50 × 10<sup>6</sup>/L) et l'utilisation d'un schéma intermittent durant la phase initiale du traitement<sup>68-74</sup>.

En général, il est recommandé d'éviter complètement le traitement intermittent chez les patients coinfectés par le VIH et le bacille tuberculeux pendant la phase initiale et de l'utiliser de façon sélective chez les patients séronégatifs pour le VIH (voir le chapitre 5). Les options thérapeutiques dans le cas des patients présentant une monorésistance à la RMP sont décrites au tableau 5<sup>22,47,75-78</sup>.

**Tableau 5. Schémas thérapeutiques contre la TB monorésistante à la RMP**

Phase initiale	Phase de continuation
INH/PZA/EMB/FQN, 2 mois, chaque jour*	INH/EMB/FQN, 10-16 mois, chaque jour ou trois fois/semaine <sup>22,47,75</sup>
INH/PZA/SM, 2 mois, chaque jour (ou autre aminoglycoside ou polypeptide, chaque jour ou trois fois/semaine)	INH/PZA/SM, 7 mois, chaque jour ou trois fois/semaine <sup>76</sup>
INH/PZA/EMB, 2 mois, chaque jour <sup>†</sup>	INH/EMB, 16 mois, chaque jour ou trois fois/semaine <sup>77,78</sup>

INH = isoniazide, PZA = pyrazinamide, EMB = éthambutol, FQN = lévofloxacine ou moxifloxacine, SM = streptomycine

\* Pour traiter une maladie cavitaire étendue ou pour raccourcir le traitement (p. ex. 12 mois), il est recommandé d'ajouter un agent injectable au moins pendant les 2 premiers mois.

† Un agent injectable peut renforcer le schéma chez les patients qui présentent une maladie étendue.

## RÉSISTANCE ISOLÉE AU PZA OU À L'EMB

Une résistance isolée au PZA ou à l'EMB est rare. Une résistance génotypique isolée au PZA est observable chez *M. bovis*<sup>15</sup>. En 2003, une monorésistance au PZA a été décrite chez des isolats de *M. tuberculosis* provenant du Québec<sup>79</sup>. L'issue clinique du traitement était moins favorable chez les patients infectés par une telle souche que chez ceux dont la souche était sensible à tous les antituberculeux<sup>80</sup>. En présence d'une maladie causée par une souche résistante au PZA, le traitement total devrait durer au moins 9 mois. Une monorésistance à l'EMB ne modifiera pas l'efficacité ni la durée du traitement par les schémas standard<sup>22,47</sup>.

## RÉSISTANCE À DEUX ANTITUBERCULEUX MAJEURS OU PLUS (POLYRÉSISTANCE) AUTRE QUE LA MULTIRÉSISTANCE

La TB polyrésistante est rare au Canada (voir le tableau 2); les profils de résistance possibles et les options thérapeutiques sont présentés au tableau 6<sup>22,47,49</sup>. Il est recommandé de soumettre les patients atteints d'une TB polyrésistante à une TOD quotidienne pendant la phase initiale et à une TOD quotidienne ou trihebdomadaire pendant la phase de continuation.

**Tableau 6. Schémas thérapeutiques contre la TB polyrésistante<sup>22</sup>**

Profil de pharmacorésistance	Schéma proposé	Durée minimale du traitement	Commentaires
INH et PZA	RMP, EMB, FQN	9-12 mois	Le traitement devrait être prolongé si la maladie est étendue.
INH et EMB	RMP, PZA, FQN	9-12 mois	Le traitement devrait être prolongé si la maladie est étendue.
RMP et EMB	INH, PZA, FQN plus un agent injectable au moins pendant les 2-3 premiers mois	18 mois	Un usage prolongé (6 mois) de l'agent injectable pourrait renforcer le schéma si la maladie est étendue.
RMP et PZA	INH, EMB, FQN plus un agent injectable au moins pendant les 2-3 premiers mois	18 mois	Un usage prolongé (6 mois) de l'agent injectable pourrait renforcer le schéma si la maladie est étendue.
INH, EMB, PZA	RMP, FQN plus un agent oral de deuxième intention, plus un agent injectable pendant les 2-3 premiers mois	18 mois	Un usage prolongé (6 mois) de l'agent injectable pourrait renforcer le schéma si la maladie est étendue.

INH = isoniazide, PZA = pyrazinamide, RMP = rifampicine, EMB = éthambutol, FQN = fluoroquinolone

## TB-MR ET TB-UR

La TB-MR, et en particulier la TB-UR (ultrarésistante), représente une grave menace pour la prévention et le traitement de la TB<sup>81,82,‡</sup>. Il est recommandé de traiter les cas de TB-MR ou de TB-UR au moyen d'antituberculeux mineurs, qui sont les suivants : aminoglycosides (streptomycine, amikacine, kanamycine), polypeptides (capréomycine), FQN, éthionamide, cyclosérine et acide *para*-aminosalicylique. Ces agents sont généralement moins puissants, plus toxiques et plus coûteux que les antituberculeux majeurs (voir le tableau 7)<sup>22,47,49,84-87</sup>. De plus, le traitement de la TB-MR et de la TB-UR est plus long, soit de 20 à 24 mois en moyenne. Quatre séries de cas de TB-MR ont été déclarées au Canada<sup>7,8,88-90</sup>. Dans toutes ces séries, une forte proportion des cas étaient des personnes nées à l'étranger (83,3 %-95,2 %) et faisaient l'objet d'un retraitement (32,9 %-67,7 %); parmi ceux qui ont subi un dépistage du VIH, le pourcentage de coinfection par le VIH était faible (0,0 %-27,7 %). (Voir le tableau 8). Des cas de TB-MR ont aussi été déclarés parmi des réfugiés tibétains vivant en Ontario qui étaient séronégatifs pour le VIH<sup>91</sup>. Les données longitudinales provenant de l'Alberta laissent croire que les cas de TB-MR qui disent être arrivés récemment au Canada sont plus nombreux à présenter une pharmacorésistance primaire que ceux qui disent être arrivés au pays depuis longtemps<sup>7</sup>.

‡ Pour l'heure, il n'existe pas de preuves que les souches qualifiées de « résistantes à tous les antituberculeux » diffèrent des souches comprises dans la définition de la TB-UR. Par conséquent, à l'avenir, l'emploi du terme « résistantes à tous les antituberculeux » est déconseillé<sup>83</sup>.

**Tableau 7. Posologies et réactions indésirables courantes aux antituberculeux mineurs<sup>22,47,49</sup>**

MÉDICAMENT*	Posologie quotidienne habituelle chez l'adulte (doses pour enfants)	Concentration sérique maximale, µg/mL	Surveillance régulière recommandée	Réactions indésirables
<b>Streptomycine</b>	15 mg/kg (20-40 mg/kg par jour) (max. : 1 g)	35-45	Fonction vestibulaire, audiométrie, créatinine, électrolytes, magnésium et calcium	Toxicité auditive, vestibulaire et rénale. Si possible, éviter pendant la grossesse.
<b>Amikacine Kanamycine Capréomycine</b>	15 mg/kg (15-30 mg/kg par jour) (max. : 1 g)			
<b>Éthionamide</b>	250 mg BID ou TID (15-20 mg/kg par jour fractionnés BID) (max. : 1 g)	1-5	Enzymes hépatiques, glucose, TSH	Troubles GI, hépatotoxicité, effets endocriniens, neurotoxicité. Éviter pendant la grossesse.
<b>Acide <i>para</i>-amino-salicylique</b>	4 g BID ou TID (200-300 mg/kg par jour en 2-4 doses fractionnées) (max. : 10 g)	20-60	Enzymes hépatiques, électrolytes, TSH	Troubles GI, dysfonctionnement hépatique, hypothyroïdie. Éviter en cas d'allergie à l'aspirine.
<b>Cyclosérine</b>	250 mg BID ou TID (10-15 mg/kg par jour fractionnés BID) (max. : 1 g)	20-35	État mental, paramètres pharmacocinétiques de la cyclosérine	Éviter chez les patients souffrant d'épilepsie, de maladie mentale ou d'alcoolisme.
<b>Lévofloxacine</b>	500-1 000 mg OD (< 5 ans, 15-20 mg/kg par jour fractionnés BID) (> 5 ans, 10 mg/kg OD) (max. : 500 mg)	8-12		Troubles GI, céphalées, anxiété, tremblements, allongement de l'intervalle QT. Éviter chez les femmes enceintes et les enfants en période de croissance.
<b>Moxifloxacine</b>	400-600 mg OD (10 mg/kg par jour OD) (max. : 400 mg)	2,5-4,5		
<b>Rifabutine</b>	300 mg OD		Enzymes hépatiques, formule sanguine, examen de la vue	Hépatotoxicité, uvéite, thrombocytopenie, neutropénie, interactions médicamenteuses.
<b>Clofazimine</b>	100-300 mg OD	0,5-2,0	Modifications pigmentaires maculaires, symptômes	Changement de couleur de la peau, de la conjonctive, de la cornée, des liquides biologiques, intolérance GI, photosensibilité.

BID = deux fois par jour, TID = trois fois par jour, TSH = thyrotrophine, GI = gastro-intestinal, OD = une fois par jour

\* La kanamycine, la capréomycine, l'éthionamide, l'acide *para*-aminosalicylique, la cyclosérine et la clofazimine ne sont pas disponibles au Canada, à moins que le clinicien n'en fasse une demande au Programme d'accès spécial (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-drogues/index-fra.php>) pour le traitement d'un patient donné. La surveillance mensuelle du poids corporel est particulièrement importante chez les enfants, les doses étant ajustées à mesure qu'ils prennent du poids<sup>22,65</sup>. La pyridoxine pourrait réduire la neurotoxicité de l'éthionamide et de la cyclosérine<sup>66</sup>.

Tableau 8. Expérience de la TB-MR au Canada

Référence	Province ou territoire (période)	N <sup>bre</sup> de cas	N <sup>bre</sup> (%) de cas nés à l'étranger	N <sup>bre</sup> (%) de cas de retraitement	N <sup>bre</sup> (%) de cas coinfectés par le VIH	N <sup>bre</sup> moyen d'antituberculeux majeurs auxquels l'isolat était résistant*
88,89	Alb. et C.-B. (janv. 1989 à juin 1998)	24	20 (83,3) <sup>†</sup>	16 (66,7)	1/17 (5,9)	3,25
90	Ont. (janv. 1986 à juin 1999)	40	38 (95,0)	26 (65,0)	6/46 (13,0) <sup>‡</sup>	3,20
8	Canada (janv. 1997 à déc. 2008)	177	163 (92,1)	55/167 (32,9)	9/38 (23,7)	n.d.
7 <sup>§</sup>	Alb. (janv. 1982 à déc. 2011)	31	27 (87,1)	12 (38,7)	0/22 (0,0)	3,35

Alb. = Alberta, C.-B. = Colombie-Britannique, Ont. = Ontario, n.d. = non disponible

\* Les antituberculeux de première intention comprenaient l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide, l'éthambutol et la streptomycine.

<sup>†</sup> Deux cas nés au Canada ont été infectés par une souche multirésistante pendant un voyage à l'étranger.

<sup>‡</sup> Cette étude ne présentait des données que sur des patients non infectés par le VIH; parmi tous les patients étudiés pendant la même période ( $n = 82$ ), 46 ont subi un test de dépistage du VIH et 6 ont obtenu un résultat positif.

<sup>§</sup> Cette étude portait sur neuf cas de la référence n° 88; il y a eu 31 patients et 32 épisodes; un patient (le seul cas de TB-UR) a connu une rechute.

## POSER UN DIAGNOSTIC PRÉSUMPTIF DE TB-MR

Avant d'obtenir les résultats de l'antibiogramme, on devrait soupçonner une TB-MR dans les cas suivants :

- patients dont le schéma standard à quatre antituberculeux a échoué;
- patients qui ont été traités contre la TB dans le passé et n'ont pas observé le traitement;
- patients traités contre une TB résistante à l'INH dans le passé;
- patients qui ont eu des contacts étroits d'un cas contagieux de TB-MR.

Dans une étude récente menée en Californie, les facteurs prédictifs indépendants d'une TB-MR *acquise* étaient une résistance initiale à l'INH, une résistance initiale à la RMP, l'infection à VIH et une maladie cavitaire sans aucune observation directe du traitement<sup>92</sup>. Comme il a été mentionné précédemment, avant d'introduire tout antituberculeux, on devrait soupçonner l'existence d'une TB pharmacorésistante, et en particulier d'une TB-MR. On devrait recueillir au préalable des antécédents détaillés et compiler les renseignements disponibles concernant tout traitement et antibiogramme antérieurs. Les patients pourraient reconnaître des médicaments qu'ils ont pris dans le passé si on leur montre des photos des médicaments ou les produits eux-mêmes. Un traitement passé par des antituberculeux mineurs est un facteur de risque puissant et constant de résistance à ces agents<sup>93</sup>.

Il faudrait pouvoir prédire le mieux possible quels agents seront le plus probablement efficaces chez le patient. On devrait prendre grand soin de ne pas administrer un traitement empirique inadéquat (médicaments inefficaces ou en nombre insuffisant) qui favoriserait l'apparition d'une résistance à d'autres antituberculeux. Lorsque les résultats de l'antibiogramme sont disponibles pour l'épisode en cours, il est recommandé d'interrompre tout médicament inutile qui aurait été prescrit en surplus dans le schéma initial. Généralement, il n'est pas recommandé d'administrer un médicament auquel la souche est résistante *in vitro*, à l'exception peut-être de l'INH à forte dose en présence d'une faible résistance à cet agent, ou d'une FQN de quatrième génération en présence d'une résistance à une FQN de deuxième génération (ofloxacine)<sup>94-98</sup>. L'usage antérieur d'un agent pourrait être associé à une réponse clinique réduite malgré une apparente sensibilité *in vitro*<sup>19,99</sup>.

Dans une étude menée au Canada, la probabilité que les patients soient des cas de retraitement était plus forte chez les personnes atteintes d'une TB-MR que chez celles atteintes d'une TB pharmacorésistante mais pas multirésistante, et la probabilité était également plus forte chez ces dernières personnes que chez celles dont la TB était pharmacosensible<sup>8</sup>. À moins que les cas n'aient été infectés par une souche pharmacorésistante dès le départ (résistance primaire), on présume que les erreurs des médecins, couplées à la non-observance du traitement par les patients, ont transformé en bacilles multirésistants des bacilles sensibles à tous les antituberculeux ou ayant un profil de résistance moins complexe<sup>100</sup>. À cet égard, il convient de souligner que, parmi les cas de TB-MR qui ont été adressés au National Jewish Medical and Research Center (Denver, Colorado), on comptait en moyenne pour chaque cas 3,9 erreurs thérapeutiques commises par un médecin<sup>100</sup>. Les erreurs les plus fréquentes étaient l'ajout d'un seul médicament à un schéma inefficace, le fait de ne pas avoir décelé une résistance préexistante ou acquise et l'administration d'un schéma initial inadéquat en ce qui concerne le nombre de médicaments, la durée du traitement ou les deux. Les cas de TB-MR qui n'ont jamais été traités répondent mieux au traitement que les cas qui ont déjà été traités<sup>101-103</sup>.

La TB-MR est associée à une réduction des taux de guérison et d'observance du traitement et à des taux de mortalité et de rechute accrus<sup>104,105</sup>. Les cas de TB-UR sont encore plus difficiles à traiter, et l'issue de leur traitement est encore plus défavorable<sup>106</sup>.

## SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES POUR LES PERSONNES CHEZ LESQUELLES UN DIAGNOSTIC PRÉSUMPTIF OU FORMEL DE TB-MR A ÉTÉ POSÉ

Les **recommandations** qui suivent reposent sur des preuves obtenues au moyen de multiples études d'observation, d'une méta-analyse de données individuelles de patients et d'opinions d'experts. *Aussi, toutes les recommandations devraient-elles être considérées comme conditionnelles, reposant sur des preuves de faible ou de très faible qualité.* Les recommandations pourraient être modifiées lorsque de nouvelles preuves plus solides seront publiées. Les principales sources sur lesquelles s'appuient les recommandations sont l'OMS<sup>54,107</sup>, le Francis J. Curry National Tuberculosis Centre<sup>22</sup>, une méta-analyse de données individuelles sur des patients<sup>108</sup> et les Centers for Disease Control and Prevention d'Atlanta<sup>47,109</sup>.

- La TB-MR (y compris la TB-UR) devrait être traitée par des personnes qui ont un intérêt spécial envers le traitement de la TB pharmacorésistante et possèdent une expertise à cet égard.



- On devrait avoir recours à des schémas thérapeutiques personnalisés, établis d'après les résultats des épreuves de sensibilité aux antituberculeux majeurs et mineurs, et non pas à des schémas normalisés. Si l'on a des raisons de croire qu'une résistance à un médicament initial a pu se développer (p. ex. au PZA ou à l'EMB), l'épreuve de sensibilité à cet agent devrait être répétée.
- Dans la mesure du possible, il est recommandé de traiter les patients en consultation externe<sup>54</sup>. Cette recommandation, tout comme le traitement lui-même et sa durée (voir ci-après), exige toutefois un certain équilibre. Le but visé devrait être d'offrir un traitement qui permettra de façon optimale de soulager les symptômes, de rendre le cas non contagieux, de prévenir l'apparition de nouvelles résistances (acquises), de favoriser la guérison et de réduire la mortalité tout en causant le moins d'inconvénients possible (hospitalisation, effets secondaires, durée du traitement, chirurgie, etc.). Cet équilibre favorise notamment l'observance du traitement. Toutefois, il arrive souvent qu'une période d'hospitalisation en début de traitement permette de juguler rapidement l'infection et de s'assurer de la collaboration future du patient. Des doses croissantes de médicaments de deuxième intention mal tolérés, tels que l'acide *para*-aminosalicylique, l'éthionamide et la cyclosérine, peuvent être ajoutées sous observation directe; des cathéters veineux centraux insérés par voie périphérique peuvent être mis en place pour l'administration d'agents injectables; les questions d'ordre psychosocial peuvent être abordées<sup>110</sup>; et le patient et sa famille peuvent être éduqués. Cet encadrement pourrait réduire les complications et améliorer l'observance à long terme, ce qui compenserait les coûts de l'hospitalisation<sup>111</sup>.

L'hospitalisation est une option particulièrement importante lorsque le patient est très contagieux (frottis positif) et qu'un isolement efficace à domicile ne peut être garanti, lorsque la souche du patient est résistante non seulement à l'INH et à la RMP, mais aussi à bien d'autres médicaments et lorsque le patient est coinfecté par le VIH. Dans d'autres cas et quand l'infrastructure de programme, l'expertise et les ressources requises sont disponibles, un traitement en consultation externe peut être possible et a été associé à des taux de guérison élevés à plus faible coût<sup>112</sup>. Idéalement, les patients qui doivent être hospitalisés devraient être admis dans un centre spécialisé qui répond à des critères stricts (voir le tableau 9)<sup>113</sup>.

- Tout traitement devrait se faire sous observation directe. Une TOD 5 jours par semaine et une auto-administration les fins de semaine sont acceptables s'il n'y a aucun problème d'observance.
- Une phase initiale de 8 mois, suivie d'une phase de continuation de 12 à 16 mois (selon la réponse clinique, radiographique et mycobactériologique) et le recours à un schéma puissant et tolérable sont recommandés<sup>54</sup>. Le traitement total devrait durer au moins 20 mois.
- La phase initiale devrait comprendre l'administration de quatre médicaments ou plus qui seront probablement efficaces. Il est souhaitable de commencer par tous les antituberculeux majeurs auxquels l'isolat est sensible, tout en reconnaissant, d'une part, la possibilité que l'usage antérieur de ces agents dans un schéma initial ait induit, si la prise a été assez longue, une résistance plus grande et, d'autre part, l'utilité relativement faible de l'antibiogramme phénotypique avec ces agents. Il est ensuite recommandé d'ajouter une FQN de troisième ou quatrième génération et un agent injectable si l'isolat est sensible à ces agents. Ensuite, on devrait ajouter des antituberculeux mineurs n'ayant jamais été utilisés, en commençant par l'éthionamide si l'isolat lui est sensible, jusqu'à ce que quatre à six agents auxquels l'isolat est sensible aient été prescrits.



Dans des études menées chez l'adulte, l'inclusion d'une FQN était associée à un meilleur résultat<sup>114</sup>. Idéalement, l'agent injectable devrait être administré 5 à 7 jours par semaine (15 mg/kg par jour), au moins jusqu'à ce qu'il y ait négativation de la culture (voir ci-après), après quoi une administration trihebdomadaire (25 mg/kg) est acceptable. L'OMS a récemment recommandé de donner aux adultes des agents injectables pendant 8 mois parce qu'une durée plus longue est associée à un meilleur résultat<sup>54</sup>. Cette recommandation pourrait convenir aux enfants plus vieux dont la maladie est étendue, mais, pour la plupart des enfants, un traitement de 4 à 6 mois sera probablement suffisant<sup>115</sup>.

- L'administration d'agents injectables au moyen d'un cathéter veineux central peut éviter la douleur persistante et l'irritation au point d'injection. Chaque fois que des médicaments comme l'éthionamide, l'acide *para*-aminosalicylique, la clofazimine ou la cyclosérine sont administrés, on peut commencer par une petite dose qu'on augmente graduellement sur plusieurs jours jusqu'à la dose prévue<sup>22</sup>. Autrement, le patient pourrait présenter une forte intolérance aux médicaments et refuser de continuer à les prendre. Un suivi thérapeutique pharmacologique devrait être exercé dans la mesure du possible pour ajuster les doses d'antituberculeux mineurs dans l'intervalle thérapeutique et réduire la toxicité (voir le chapitre 5)<sup>22,116</sup>. En règle générale, il est préférable de terminer le traitement par une forte dose<sup>117</sup>. La durée et les doses optimales de la clofazimine, et même son utilité, font encore l'objet de discussions<sup>118</sup>. Avant le début du traitement, les adultes et les enfants devraient subir des tests d'acuité auditive et visuelle et une exploration des fonctions rénale et thyroïdienne. Les enfants assez vieux pour collaborer (en général à partir de l'âge de 5 ans) peuvent être évalués à l'aide des planches d'Ishihara et par audiométrie tonale<sup>119</sup>. Lorsque le clinicien décide du schéma thérapeutique contre la TB-MR, il devrait prendre en considération les effets toxiques (voir le tableau 7), la résistance croisée et les interactions médicamenteuses possibles (voir le tableau 10)<sup>120-122</sup>.
- Dans la phase de continuation, le schéma devrait comprendre au moins trois agents qui seront probablement efficaces<sup>22,54</sup>.
- Un traitement antirétroviral est recommandé pour tous les cas de TB-MR qui sont infectés par le VIH (ou d'autres cas ayant besoin d'antituberculeux mineurs) quelle que soit la numération des lymphocytes CD4, et ce, dès que possible (dans les 8 premières semaines) après le début du traitement antituberculeux<sup>54</sup>.
- En plus d'être suivis de près pour la détection de réactions indésirables, les patients devraient être avisés de signaler immédiatement tout symptôme laissant croire à la toxicité des médicaments<sup>49</sup>.
- Considérations spéciales concernant les médicaments : si un isolat est résistant à la RMP, une épreuve de sensibilité *in vitro* à la RBT devrait être demandée. Si aucune résistance croisée n'est observée à l'antibiogramme phénotypique (ce qui devrait idéalement être confirmé par une épreuve génotypique [la plupart des isolats porteurs de mutations du gène *rpoB* aux codons 506-508, 511, 512 et 516 conférant une résistance à la RMP sont sensibles à la RBT; la plupart des isolats porteurs de mutations du gène *rpoB* aux codons 526 et 531 conférant une résistance à la RMP sont résistants à la RBT), de la RBT devrait être ajoutée<sup>123</sup>. La RBT est aussi efficace que la RMP contre la TB pharmacosensible<sup>124,125</sup>, mais les données concernant son usage contre la TB-MR sont limitées. Bien que le linézolide, une oxazolidinone, soit rarement cité comme antituberculeux mineur, il a été employé comme tel avec un certain succès. Il a théoriquement comme avantages d'être rapidement et très bien absorbé après une prise par voie orale, d'être facilement distribué vers les régions bien perfusées de l'organisme et de bien pénétrer dans le tissu broncho-alvéolaire. Il est actif contre *M. tuberculosis in vitro* et inhibe la

croissance de *M. tuberculosis* dans des modèles animaux. Son innocuité et sa tolérabilité sont limitées par la dose ainsi que par la survenue, dépendante de la durée, d'une myélosuppression et d'une neuropathie périphérique et optique réversibles<sup>126-130</sup>. En général, une dose quotidienne de 300 mg de linézolide est mieux tolérée qu'une dose quotidienne de 600 mg, qui est elle-même mieux tolérée qu'une dose biquotidienne de 600 mg. Les données d'observation laissent croire que la pyridoxine (50 à 100 mg par jour) pourrait atténuer la myélosuppression associée au linézolide<sup>127</sup>.

Lorsqu'une résistance étendue aux antituberculeux majeurs et mineurs (TB-UR) a été établie, le traitement donne un meilleur résultat s'il comporte plus de cinq agents<sup>131</sup>. Chez les patients atteints d'une TB-UR et d'autres patients, tels les cas de TB-MR qui ne tolèrent pas les antituberculeux mineurs, la chirurgie pourrait être envisagée (voir ci-après). Plusieurs nouveaux antituberculeux, par exemple la bédaquiline (TMC207), le delamanide (OPC67683), le SQ109, le PA824, l'AZD5847 et le PNU100480, ont été mis à l'essai chez l'humain et pourraient être offerts aux cliniciens d'ici quelques années<sup>79</sup>. Les résultats des essais de phase II de la bédaquiline et du delamanide ont été publiés; les résultats du traitement lorsque ces médicaments ont été ajoutés à un schéma de base optimal étaient meilleurs qu'avec le placebo<sup>132,133</sup>. On explore à l'échelle internationale la possibilité de faire usage de nouveaux médicaments à des fins humanitaires et d'étendre l'accès à de tels médicaments<sup>134</sup>.

D'entrée de jeu, il est recommandé de bien faire comprendre aux patients, aux familles et au personnel que l'observance rigoureuse du schéma thérapeutique prescrit est essentielle si l'on veut obtenir une guérison. Le patient devrait être encouragé à accepter les effets secondaires mineurs des médicaments s'il veut guérir et accepter de continuer à prendre chaque dose sous observation directe. Il est recommandé que le patient puisse recevoir des instructions claires et complètes dans sa langue avant le début du traitement de même qu'un soutien psychologique constant pendant le traitement. Les rôles et responsabilités traditionnels au sein des familles peuvent devoir être réexaminés et un soutien social peut devoir être assuré pour que le traitement soit bien observé. Les stratégies visant à réduire l'abandon du traitement de la TB pharmacorésistante ont été revues récemment<sup>135</sup>.

Comme la grossesse peut compliquer la prise en charge de la TB-MR, une bonne expérience des problèmes qui peuvent survenir est nécessaire. Les risques de tératogénicité associés aux antituberculeux mineurs, le recours à des schémas intérimaires, le moment de la mise en route du traitement, les risques de transmission verticale et latérale et le rôle de la vaccination par le BCG chez les nourrissons ont été revus récemment<sup>22,49,136,137</sup>.

**Tableau 9. Critères recommandés par la Société canadienne de thoracologie pour les centres spécialisés dans la prise en charge des cas de TB-MR**

- Milieu adéquat pour la lutte contre l'infection : chambres à pression négative, nombre suffisant de renouvellements d'air par heure, aucune recirculation de l'air et accès des patients à un espace fermé à l'extérieur.
- Expertise.
- Infrastructure adéquate pour répondre aux besoins des patients : soutien psychosocial, soutien psychiatrique et psychologique<sup>113</sup>, besoins nutritionnels, counseling, possibilités d'activités de loisir, installations pour faire de l'exercice.
- Environnement qui tient compte des différences culturelles. Au Canada, la majorité des cas de TB-MR sont nés à l'étranger.
- Services de laboratoire fiables.
- Approvisionnement sûr en médicaments.
- Liens bien établis avec les services de santé publique.
- Programme bien structuré et suivi effectué en consultation externe après le congé de l'hôpital.

**Tableau 10. Résistance croisée et interactions des médicaments pour traiter la tuberculose**

#### Résistance croisée

- La résistance à l'amikacine induit une résistance croisée à la kanamycine et vice versa<sup>120</sup>.
- La résistance à la SM n'induit pas de résistance croisée à l'amikacine et à la kanamycine ni à la capréomycine<sup>120</sup>.
- Les isolats qui acquièrent une résistance à la capréomycine sont habituellement sensibles à la kanamycine et à l'amikacine.
- Les isolats qui acquièrent une résistance à l'amikacine et à la kanamycine peuvent être résistants ou non à la capréomycine.
- La résistance à une FQN induit une résistance croisée à toutes les autres FQN, bien que des données laissent supposer que cette résistance croisée n'est peut-être pas complète. Certains isolats résistants à l'ofloxacine pourraient être sensibles à la moxifloxacine et à de fortes doses de lévofloxacine<sup>22,97,98</sup>.
- La plupart des isolats résistants à la RMP (environ 80 %) sont aussi résistants à la RBT<sup>120</sup>. La résistance à la RPT est universelle chez les isolats résistants à la RMP.
- Une résistance croisée à l'éthionamide peut survenir en présence d'une faible résistance à l'INH<sup>22</sup>.

**Tableau 10. Résistance croisée et interactions des médicaments pour traiter la tuberculose - suite**

<b>Interactions médicamenteuses</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les interactions sont nombreuses entre la RMP et d'autres médicaments (voir le chapitre 5, Le traitement de la tuberculose active).</li> <li>• La RBT n'induit pas la production d'enzymes cataboliques et n'altère pas les propriétés pharmacocinétiques d'autres médicaments dans la même mesure que la RMP (40 % de ce qui s'observe avec la RMP). Néanmoins, la possibilité que la RBT influe sur le métabolisme d'autres médicaments doit être prise en considération<sup>15</sup>. Un ajustement des doses peut être nécessaire pour les patients soumis à un traitement antirétroviral.</li> <li>• L'INH peut faire augmenter la concentration sérique de la phénytoïne chez les personnes qui prennent ces deux médicaments.</li> <li>• Une augmentation du risque de neurotoxicité de la cyclosérine a été associée à son usage en concomitance avec l'INH<sup>121</sup>, l'éthionamide<sup>121</sup> et les FQNs<sup>122</sup>.</li> <li>• L'acide <i>para</i>-aminosalicylique et l'éthionamide ont tous deux été associés à l'hypothyroïdie. La probabilité d'hypothyroïdie augmente lorsque ces deux agents sont utilisés en concomitance<sup>15</sup>.</li> </ul>

## TRAITEMENT CHIRURGICAL DE LA TB-MR

La résection du tissu pulmonaire atteint devient une option plus attrayante à mesure qu'augmente le nombre de médicaments auxquels l'isolat du patient est résistant et que diminue la probabilité d'une guérison pharmacologique. Malheureusement, pour de nombreux patients, l'étendue de la maladie ou la gravité des troubles de la fonction pulmonaire sous-jacents éliminent d'emblée cette possibilité. Au National Jewish Medical and Research Center, des candidats à la chirurgie ont été choisis d'après les critères suivants : résistance à de nombreux médicaments, piètre réponse au traitement médical et maladie suffisamment localisée pour permettre une résection de la majeure partie du poumon atteint, la quantité de poumon fonctionnel restant étant suffisante pour qu'une guérison sans insuffisance respiratoire soit prévisible<sup>138,139</sup>.

Le choix des candidats à la chirurgie et du moment où la chirurgie d'appoint devrait être pratiquée devrait se faire au cas par cas. Une résection ne devrait être envisagée que chez les patients dont le profil de résistance aux médicaments laisse présager une forte probabilité d'échec thérapeutique. L'objectif de la chirurgie devrait être d'exciser la plus grande quantité possible de tissu pulmonaire atteint, en particulier les cavités, tout en évitant de trop altérer la fonction respiratoire<sup>15</sup>. Le meilleur moment pour pratiquer la chirurgie est 3 à 4 mois après le début du traitement et après la négativation de la culture d'expectorations, bien qu'il soit possible que ce dernier critère ne puisse être respecté<sup>15</sup>. Il est recommandé de faire appel à un chirurgien qui a l'expérience de la résection pulmonaire chez les tuberculeux. Il convient d'évaluer le site prévu du moignon d'amputation par bronchoscopie avant la chirurgie pour s'assurer de l'absence de TB endobronchique, cette dernière étant associée à une mauvaise cicatrisation et à la présence d'une fistule bronchopleurale persistante<sup>112,140</sup>. La chirurgie donne généralement de bons résultats<sup>139,141-144</sup>. Le traitement antituberculeux devrait se poursuivre pendant 18 à 24 mois après la chirurgie<sup>117,139</sup>.

## SURVEILLANCE DU TRAITEMENT DE LA TB-MR

La surveillance des cas de TB-MR devrait s'effectuer à l'aide d'une approche systématique et organisée telle que celle décrite en détail par le Francis J. Curry National Tuberculosis Center<sup>22</sup>. Les éléments à inclure dans cette surveillance sont : l'administration des médicaments; le poids et l'alimentation; l'absorption des médicaments et les interactions médicamenteuses; l'abus d'alcool et de drogues et la santé mentale; les symptômes respiratoires et généraux; les symptômes de toxicité des médicaments; les analyses sanguines, les tests d'acuité visuelle, l'audiométrie et l'évaluation de la fonction vestibulaire; la bactériologie; le suivi thérapeutique pharmacologique; et la radiologie. Bien que l'utilité du suivi thérapeutique pharmacologique dans la prise en charge de la TB-MR n'ait pas fait l'objet de beaucoup d'études, les concentrations des médicaments sont mesurées systématiquement dans certaines situations : les concentrations d'aminoglycosides, en particulier chez les patients atteints de dysfonctionnement rénal connu; les concentrations de cyclosérine pour aider à prédire et à réduire au minimum les réactions indésirables pour le système nerveux central et pour atténuer l'activité épileptique; et les concentrations d'EMB chez les patients dont la fonction rénale est diminuée.

En ce qui concerne la mycobactériologie, l'utilisation des résultats du frottis et de la culture d'expectorations, plutôt que du frottis seul, est recommandée pour la surveillance des cas de TB-MR pendant le traitement. Les patients hospitalisés souffrant d'une TB pulmonaire à frottis ou culture positifs devraient soumettre un échantillon d'expectorations au moins chaque semaine et être maintenus en isolement respiratoire jusqu'à ce que trois échantillons consécutifs d'expectorations soient négatifs à la culture après 6 semaines d'incubation en bouillon ou 8 semaines d'incubation en milieu solide. Dans les autres cas, les critères de l'OMS concernant la négativation de la culture sont recommandés : deux résultats négatifs consécutifs de frottis et de culture d'expectorations prélevées à au moins 30 jours d'intervalle. Le délai avant la négativation correspond à l'intervalle entre la date de mise en route du traitement contre la TB-MR et la date de prélèvement du premier des deux échantillons consécutifs négatifs en culture<sup>49</sup>. Même après négativation de la culture, des échantillons devraient être fournis au moins une fois par mois pour vérifier la stabilité de la réponse mycobactériologique. Un patient atteint de TB-MR n'est pas considéré comme guéri avant d'avoir terminé le traitement conformément au schéma prévu et d'avoir obtenu au moins cinq résultats négatifs consécutifs à la culture d'échantillons prélevés à au moins 30 jours d'intervalle dans les 12 derniers mois du traitement<sup>49,145</sup>. Le traitement de la TB-MR a échoué si deux cultures ou plus sur cinq cultures consécutives réalisées dans les 12 derniers mois sont positives, ou si une des trois dernières cultures est positive<sup>145</sup>.

Les cas de TB-MR ou de TB-UR qui ont terminé leur traitement devraient faire l'objet d'un suivi clinique, radiologique et mycobactériologique à intervalles de 6 mois pendant au moins 2 ans.

## PRISE EN CHARGE DES CONTACTS D'UN CAS DE TB-MR

Les contacts des cas de TB-MR devraient être identifiés et évalués rapidement, en particulier si le cas index souffre d'une TB pulmonaire à frottis positif ou d'une TB laryngée<sup>49</sup>. Dans les milieux où la prévalence du VIH est élevée, l'incidence de la TB-MR parmi les contacts familiaux s'est révélée extrêmement élevée, et la plupart des cas secondaires surviennent peu après le diagnostic chez le cas source<sup>146</sup>. Il est particulièrement important d'effectuer un dépistage chez les contacts étroits d'un cas contagieux, en particulier ceux qui ont moins de 5 ans ou sont immunodéprimés. Après exclusion d'une TB active, on devrait évaluer si les contacts qui ont présenté une induration de 5 mm ou plus au test cutané à la tuberculine (TCT) ou les contacts négatifs au TCT qui ont moins de 5 ans ou sont immunodéprimés devraient être traités contre l'infection tuberculeuse latente (ITL) (voir aussi le chapitre 6, Le traitement de l'infection tuberculeuse latente).

L'efficacité du traitement de l'ITL chez les personnes exposées à la TB-MR n'a été évaluée dans aucun essai comparatif randomisé<sup>147</sup>. Une recension systématique des publications concernant les personnes traitées ou non traitées contre l'ITL après une exposition à la TB-MR n'a permis de relever que deux études d'observation qui répondaient aux critères d'inclusion<sup>148</sup>. Une étude prospective de cohorte a fait ressortir que le traitement personnalisé, s'appuyant sur les résultats de l'antibiogramme, était efficace pour prévenir la TB active chez les enfants<sup>149</sup>, et dans une étude rétrospective de cohorte, les chercheurs ont quant à eux conclu que l'INH était inefficace<sup>150</sup>. Depuis, l'efficacité du traitement personnalisé a été constatée dans une autre étude d'observation<sup>151</sup>.

Si la souche isolée chez le cas source est sensible aux FQN, l'auto-administration quotidienne de moxifloxacine ou de lévofloxacine pendant 9 mois est recommandée dans le traitement de l'ITL. Un traitement préventif sous observation directe trois fois par semaine peut aussi être envisagé. Dans le cas des souches résistantes aux FQN, il n'y a pas consensus quant au traitement, mais on pourrait envisager un schéma à deux agents, choisis d'après les résultats de l'antibiogramme et administrés pendant 6 à 12 mois. Une discussion avec le patient sur les risques et les bienfaits d'un tel schéma devrait avoir lieu avant sa mise en route; lorsque le patient accepte de se soumettre au schéma, il devrait faire l'objet d'un suivi attentif pour que les éventuelles réactions indésirables puissent être décelées<sup>147, 152,153</sup>. Qu'ils se voient offrir ou non un traitement personnalisé contre l'ITL, les contacts étroits d'un cas contagieux de TB-MR devraient être suivis en clinique pendant 2 ans<sup>154</sup>.

■ ■ ■

## RÉFÉRENCES

1. Mitchison DA. Rôle de chaque médicament dans la chimiothérapie de la tuberculose. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(9):796-806.
2. Lew W, Pai M, Oxlade O, et al. Initial drug resistance and treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2008;149:123-34.
3. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: Report No. 4. Geneva: WHO, 2008. Disponible à l'adresse : [http://www.who.int/tb/publications/2008/drs\\_report4\\_26feb08.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf).
4. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva: WHO, 2010. Disponible à l'adresse : [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf).
5. Agence de la santé publique du Canada. La tuberculose au Canada, 2010. Ottawa, ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2013 (sous presse).
6. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: report no. 3. Geneva: WHO, 2004. Disponible à l'adresse : [http://www.who.int/tb/publications/who\\_htm\\_tb\\_2004\\_343/en/](http://www.who.int/tb/publications/who_htm_tb_2004_343/en/).
7. Long R, Langlois-Klassen D. Increase in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Alberta among foreign-born persons: implications for tuberculosis management. *Can J Public Health* 2013;104(1): e22-e27.
8. Minion J, Gallant V, Wolfe J, et al. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in Canada 1997-2008: demographic and disease characteristics. *PLoS ONE* 2013;8(1):e53466. Disponible à l'adresse : <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0053466>.
9. Langlois-Klassen D, Kunimoto D, Saunders D, et al. A population-based cohort study of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing-strains: an emerging public health threat in an immigrant receiving country? *PLoS ONE* 2012;7(6):e384431.
10. Agence de la santé publique du Canada. La résistance aux antituberculeux au Canada – 2011. Ottawa, ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2012. Disponible à l'adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca>.
11. Gangadharam PRJ. Drug resistance in tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES, eds. *Tuberculosis: A Comprehensive International Approach*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993;293-328.
12. Long R, Chui L, Kakulphimp J, et al. Post-sanatorium pattern of antituberculous drug resistance in the Canadian-born population of western Canada: effect of outpatient care and immigration. *Am J Epidemiol* 2001;153(9):903-11.
13. Canetti G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965;92(5):687-703.
14. Grosset J. Bacteriologic basis of short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Chest Med* 1980;1(2):231-41.
15. Iseman MD. Drug-resistant tuberculosis. In: Iseman, MD, ed. *A Clinician's Guide to Tuberculosis*. New York: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000;323-54.

16. Stewart SM, Crofton JW. The clinical significance of low degrees of drug resistance in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1964;89:811-29.
17. Iseman MD, Madsen LA. Drug-resistant tuberculosis. *Clin Chest Med* 1989;10(3):341-53.
18. Toman K. Dépistage et chimiothérapie de la tuberculose : questions et réponses. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1980.
19. Costello HD, Caras GJ, Snider DE Jr. Drug resistance among previously treated tuberculosis patients, a brief report. *Am Rev Respir Dis* 1980;121(2):313-16.
20. Lipsitch M, Levin BR. Population dynamics of tuberculosis treatment: mathematical models of the roles of non-compliance and bacterial heterogeneity in the evolution of drug resistance. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(3):187-99.
21. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(1):10-15.
22. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health. *Drug-resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians* (2nd edition), 2008.
23. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005;25:928-36.
24. Kunimoto D, Sutherland K, Wooldrage K, et al. Transmission characteristics of tuberculosis in the foreign-born and the Canadian-born populations of Alberta, Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(10):1213-20.
25. Middlebrook G, Cohn ML. Some observations on the pathogenicity of isoniazid-resistant variants of tubercle bacilli. *Science* 1953;118(3063):297-99.
26. Cohn ML, Kovitz C, Oda U, et al. Studies on isoniazid and tubercle bacilli: the growth requirements, catalase activities, and pathogenic properties of isoniazid-resistant mutants. *Am Rev Tuberc* 1954;70(4):641-64.
27. Riley RL, Mills CC, O'Grady F, et al. Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:511-25.
28. Pym AS, Domenech P, Honore N, et al. Regulation of catalase-peroxidase (KatG) expression, isoniazid sensitivity and virulence by furA of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol* 2001;40(4):879-89.
29. Siminel M, Bungezianu G, Anastasatu C. The risk of infection and disease in contacts with patients excreting *Mycobacterium tuberculosis* sensitive and resistant to isoniazid. *Bull Int Union Tuberc Lung Disease* 1979;54:263 (abstract).
30. Snider DE Jr, Kelly GD, Cauthen GM, et al. Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(1):125-32.
31. van Soolingen D, Borgdorff MW, de Haas PE, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in the Netherlands: a nationwide study from 1993 through 1997. *J Infect Dis* 1999;180(3):726-36.
32. Garcia-Garcia ML, Ponce de Leon A, Jimenez-Corona ME, et al. Clinical consequences and transmissibility of drug-resistant tuberculosis in southern Mexico. *Arch Intern Med* 2000;160(5):630-36.



33. Godfrey-Faussett P, Sonnenberg P, Shearer SC, et al. Tuberculosis control and molecular epidemiology in a South African gold-mining community. *Lancet* 2000;356(9235):1066-71.
34. Burgos M, de Reimer K, Small P, et al. Differential transmission of drug-resistant and drug susceptible *Mycobacterium tuberculosis*. In: Abstracts of the 36th Tuberculosis and Leprosy Research Conference, July 15-17, 2001: 206-11 (abstract).
35. Munsiff SS, Nivin B, Sacajiu G, et al. Persistence of a highly resistant strain of tuberculosis in New York City during 1990-1999. *J Infect Dis* 2003;188(3):356-63.
36. Cohen T, Sommers B, Murray M. The effect of drug resistance on the fitness of *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet Infect Dis* 2003;3(1):13-21.
37. Schaaf HS, Marais BJ, Hesselning AC, et al. Childhood drug-resistant tuberculosis in the Western Cape Province of South Africa. *Acta Paediatr* 2006;95:523-28
38. Moss AR, Alland D, Telzak E, et al. A city wide outbreak of a multiple-drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis* in New York. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:115-21.
39. Drobniewski F, Balabanova Y, Nikolayevsky V, et al. Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia. *JAMA* 2005;293:2726-31.
40. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575-80.
41. Wells C, Cegielski P, Nelson L, et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis – the perfect storm. *J Infect Dis* 2007;196:S86-107.
42. Canetti G. The J. Burns Amberson Lecture: present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965;92:687-703.
43. Long R, Barrie J, Stewart K, Peloquin C. Treatment of tuberculous empyema with simultaneous oral and intrapleural antituberculosis drugs. *Can Respir J* 2008;15:241-43.
44. Braden CR, Morlock GP, Woodley CL, et al. Simultaneous infection with multiple strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis* 2001;33:e42-47.
45. Warren RM, Victor TC, Streicher EM, et al. Patients with active tuberculosis often have different strains in the same sputum specimen. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:610-14.
46. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1137-44.
47. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(4):603-62.
48. Organisation mondiale de la Santé / Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires / Association royale hollandaise contre la tuberculose. Révisions des définitions internationales pour la lutte contre la tuberculose. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(3):213-15.
49. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/htm/tb/2006.361). Geneva: WHO, 2005.

50. O'Grady J, Maeurer M, Mwaba P, et al. New and improved diagnostics for detection of drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17(3):134-41.
51. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, Nocardiae, and other aerobic actinomycetes; approved standard, M24-A. CLSI, 2011.
52. Sharma M, Thibert L, Chedore P, et al. Canadian Multicenter Laboratory Study for Standardized Second-line Antimicrobial Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2011;49(12):4112-16.
53. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363:1005-15.
54. Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Resp J* 2011; 38(3):516-28.
55. Barnard M, Warren R, Van Pittius NG, et al. GenoType MDTDRs/ Line Probe Assay shortens time to diagnosis of extensively drug-resistant tuberculosis in a high-throughput diagnostic laboratory. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1298-1305.
56. Shin SS, Asencios L, Yagui M, et al. Impact of rapid drug susceptibility testing for tuberculosis: program experience in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16(11):1538-43.
57. Jacobson K, Theron D, Kendall E, et al. Implementation of GenoType<sup>®</sup> MTBDRplus reduces time to multidrug-resistant tuberculosis therapy initiation in South Africa. *Clin Infect Dis* 2012; 56(4):506-8.
58. Oxlade O, Falzon D, Menzies D. The impact and cost-effectiveness of strategies to detect drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2012;39(3):626-34.
59. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. World Health Organization, Stop TB Department, 2008. Disponible à l'adresse : [http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO\\_HTM\\_TB\\_2008.392\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_HTM_TB_2008.392_eng.pdf).
60. Zhang Y, Heym B, Allen B, et al. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992;358(6387):591-93.
61. Piatek AS, Telenti A, Murray MR, et al. Genotypic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* in two distinct populations using molecular beacons: implications for rapid susceptibility testing. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(1):103-10.
62. Caminero J, Sotgiu G, Zumla A, et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(9):621-29.
63. Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(5):1359-74.
64. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;136(6):1339-42.
65. Drusano GL, Sqambati N, Eichas A, et al. Effects of administration of moxifloxacin plus rifampin against *Mycobacterium tuberculosis* for 7 of 7 days versus 5 of 7 days in an in vitro pharmacodynamics system. *MBio* 2011;2(4):e00108-11.
66. Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S, et al. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:273-80.

67. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993;341(8846):647-50.
68. Bishai WR, Graham NM, Harrington S, et al. Brief report: rifampin-resistant tuberculosis in a patient receiving rifabutin prophylaxis. *N Engl J Med* 1996;334(24):1573-76.
69. Nettles RE, Mazo D, Alwood K, et al. Risk factors for relapse and acquired rifamycin resistance after directly observed tuberculosis treatment: a comparison by HIV serostatus and rifamycin use. *Clin Infect Dis* 2004;38(5):731-36.
70. Burman W, Benatar D, Vernon A, et al. Use of antiretroviral therapy during treatment of active tuberculosis with a rifabutin based regimen (Abstract 136). Program and abstracts of the 10<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: Foundation for Human Retrovirology, 2003;106.
71. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001;358(9294):1687-93.
72. el-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis* 1998;26(5):1148-58.
73. Li J, Munsiff SS, Driver CR, et al. Outcome of HIV-infected tuberculosis patients treated with rifabutin or rifampin-based regimens, New York City, 1997-2000 (late-breaker abstract). Programme et résumés de la Conférence mondiale sur la santé respiratoire de l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR), Paris, du 30 octobre au 2 novembre 2003.
74. Vernon A, Burman W, Benator D, et al. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Tuberculosis trials consortium. *Lancet* 1999;353(9167):1843-47.
75. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006.371, WHO/FCH/CAH/2006.7. Geneva: WHO, 2006.
76. Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:727-35.
77. McDonald FW. Study of triple versus double drug therapy of cavitary tuberculosis. Study 29. Preliminary report. 27<sup>th</sup> Pulmonary Disease Research Conference, VA Armed Forces, Washington, DC, 1968.
78. Bobrowitz ID. Ethambutol-isoniazid versus streptomycin-ethambutol-isoniazid in original treatment of cavitary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1974;109(5):548-53.
79. Nguyen D, Brassard P, Westley J, et al. Widespread pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis* family in a low-incidence setting. *J Clin Microbiol* 2003;41(7):2878-83.
80. Yee DP, Menzies D, Brassard P. Clinical outcomes of pyrazinamide-monoresistant *Mycobacterium tuberculosis* in Quebec. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:604-09.

81. Gandhi N, Nunn P, Keertan D, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet* 2010;375(9728):1830-40.
82. Nathanson E, Nunn P, Uplekar M, et al. MDR tuberculosis – critical steps for prevention and control. *N Engl J Med* 2012;363(11):1050-58.
83. Cegielski P, Nunn P, Ekaterina V, et al. Challenges and controversies in defining totally drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2012;18(2): doi:10.3201/eid1811.120526.
84. Nathanson E, Gupta R, Huamani P, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-plus initiative. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(11):1382-84.
85. Seddon JA, Furin JJ, Gale M, et al. Caring for children with drug-resistant tuberculosis. Practice based recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:953-64.
86. Swash M, Roberts AH. Reversible pellagra-like encephalopathy with ethionamide and cycloserine. *Tubercle* 1972;53:132-36.
87. Loebstein R, Koren G. Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring in neonates and children. *Pediatr Rev* 1998;19(12):423-28.
88. Hersi A, Elwood K, Cowie R, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Alberta and British Columbia, 1989 to 1998. *Can Respir J* 1999;6:155-60.
89. Long R, Nobert E, Chomyc S, et al. Transcontinental spread of multidrug-resistant *Mycobacterium bovis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:2014-17.
90. Avendano M, Goldstein RS. Multidrug-resistant tuberculosis: long term follow-up of 40 non-HIV-infected patients. *Can Respir J* 2000;7(5):383-89.
91. Marras TK, Wilson J, Wang EE, et al. Tuberculosis among Tibetan refugee claimants in Toronto: 1998 to 2000. *Chest* 2003;124(3):915-21.
92. Porco TC, Oh P, Flood JM. Anti-tuberculosis drug resistance acquired during treatment: an analysis of cases reported in California, 1994-2006. *Clin Infect Dis* Advance access published, December 7, 2012.
93. Dalton T, Cegielski P, Akksilp S, et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. *Lancet* 2012;380(9851):1406-17.
94. Katiyar SK, Bihari S, Prakash S, et al. Un essai contrôlé randomisé d'une forte dose d'isoniazide comme adjuvant au traitement de la tuberculose à germes multirésistants. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(2):139-45.
95. Schaaf HS, Victor TC, Venter A, et al. Ethionamide cross- and co-resistance in children with isoniazid-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:1355-59.
96. Woods GL, Lin SYG, Desmond EP. Susceptibility test methods: mycobacteria, nocardia, and other actinomycetes. In: Versalovic J, Carroll KC, Jorgensen JH, et al, eds. American Society of Microbiology. *Manual of Clinical Microbiology* (10<sup>th</sup> edition). Washington (DC): ASM Press, 2011;2015-39.
97. Kam KM, Yip CW, Cheung TL, et al. Stepwise decrease in moxifloxacin susceptibility amongst clinical isolates of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: correlation with ofloxacin susceptibility. *Microb Drug Resistance* 2006;12:7-11.

98. Cheng AFB, Yew WW, Chan EWC, et al. Multiplex PCR amplicon conformation analysis for rapid detection of Gyr A mutations in fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:596-601.
99. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328(8):527-32.
100. Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis: common errors and their association with the acquisition of drug resistance. *JAMA* 1993;270(1):65-68.
101. Telzak A, Sepkowitz K, Alpert P, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med* 1995;333:907-11.
102. Park SK, Kim CT, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(11):877-84.
103. Geerlings WA, van Altena R, de Lange WCM, et al. Multidrug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:758-64.
104. Palmero DJ, Ambroggi M, Brea A, et al. Treatment and follow-up of HIV-negative multidrug-resistant tuberculosis patients in an infectious diseases reference hospital, Buenos Aires, Argentina. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(6):778-84.
105. Noeske J, Nguenke PN. Impact of resistance to anti-tuberculosis drugs on treatment outcome using World Health Organization standard regimens. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;96(4):429-33.
106. Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2008; 359(6):563-74.
107. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, emergency update 2008. Geneva: World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
108. Ahuja SD, Askin D, Avendano M, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9153 patients. *PLoS Med* 9(8):e1001300.
109. Centers for Disease Control and Prevention. TB Elimination: Treatment of drug-resistant tuberculosis. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB prevention, CDC, 2012. Disponible à l'adresse : <http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/treatment/drugresistanttreatment.htm>.
110. Vega P, Sweetland A, Acha J, et al. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(6):749-59.
111. Rajbhandary SS, Marks SM, Bock NN. Costs of patients hospitalized for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(8):1012-16.
112. Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clin Infect Dis* 2005;40(7):968-75.
113. Turett GS, Telzak EE, Torian LV, et al. Improved outcomes for patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995;21(5):1238-44.
114. Johnston JC, Shahidi N, Sadatsafavi M, et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2009;4(9):e6914.
115. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, et al. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:449-56.

116. Li J, Burzynski JN, Lee YA, et al. Use of therapeutic drug monitoring for multidrug-resistant tuberculosis patients. *Chest* 2004;126(6):1770-76.
117. Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363:474-81.
118. Dey T, Brigden G, Cox H, et al. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* October 10, 2012; doi:10.1093/jac/dks389.
119. American Speech-Language Hearing Association. Audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy (guideline). Disponible à l'adresse : <http://www.asha.org/docs/pdf/GL1994-00003.pdf>.
120. Crofton J, Chaulet P, Maher D, et al. Principes pour la prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1997.
121. Medical Economics Staff, PDR Staff, eds. *Physicians' Desk Reference 2003* (57<sup>th</sup> edition). Oradell, NJ: Medical Economics Co., 2003.
122. Yew WW, Wong CF, Wong PC, et al. Adverse neurological reactions in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis after co-administration of cycloserine and ofloxacin. *Clin Infect Dis* 1993;17(2):288-89.
123. Chikamatsu, K, Mizuno K, Yamada H, et al. Cross-resistance between rifampicin and rifabutin among multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Kekkaku* 2009;84(9):631-3.
124. Gonzalez-Montaner LJ, Natal S, Yongchaiyud P, et al. Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus rifampicin. Rifabutin Study Group. *Tuber Lung Dis* 1994;75(5):341-47.
125. McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, et al. Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(5):1462-67.
126. Migliori GB, Eker B, Richardson MD, et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2009;34:387-93.
127. Shecter C, Scott C, True L, et al. Linezolid in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2010;50:49-55.
128. Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16(4):447-61.
129. Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;367:1508-18.
130. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2012;40(6):1430-42.
131. Lemaine V, Riekstina V, Holtz TH, et al. Clinical outcome of individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet* 2005;365:318-26.
132. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2009;360:2397-405.

133. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delaminid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;366:2151-60.
134. Horsburgh CR Jr, Haxaire-Theeuwes M, Wingfield C, et al. Compassionate use of and expanded access to new drugs for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17(2):148-52.
135. Toczek A, Cox H, Cros PD, et al. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17(3):299-307.
136. Nitta AT, Milligan D. Management of four pregnant women with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999;28:1298-1304.
137. Drobac PC, del Castillo H, Sweetland A, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents. *Clin Infect Dis* 2005;40(11):1689-92.
138. Iseman MD, Madsen L, Goble M, et al. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:623-25.
139. Treasure RL, Seaworth BJ. Current role of surgery in *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann Thorac Surg* 1995;59(6):1405-7; discussion 1408-9.
140. Laloo UG, Naidoo R, Ambaram A. Recent advances in the medical and surgical treatment of multi-drug resistant tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:179-85.
141. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1103-09.
142. Shiraishi Y, Katsuragi N, Hidefumi K, et al. Aggressive surgical treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:1180-4.
143. Kang M, Kim H-K, Choi Y-S, et al. Surgical treatment for multi-drug resistant and extensive drug-resistant tuberculosis. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1597-602.
144. Marrone MT, Venkataramanan V, Goodman M, et al. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17(1):6-16.
145. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, et al. Parler le même langage : définitions des résultats du traitement de la tuberculose à germes multirésistants. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(6):640-45.
146. Vella V, Raculnuto R, Guerra C, et al. Household contact investigation of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15(9):1170-75.
147. Fraser A, Paul M, Attamna A, et al. Drugs for preventing tuberculosis in people at risk of multiple drug-resistance. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19;(2):CD005435.
148. Fraser A, Paul M, Attamna A, et al. Treatment of latent tuberculosis in persons at risk for multidrug-resistant tuberculosis: systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(1):19-23.
149. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, et al. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002;109(5):765-71.

150. Kritski AL, Marques MJ, Rabahi MF, et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):331-35.
151. Denholm J, Leslie D, Jenkin A, et al. Long-term follow-up of contacts exposed to multidrug-resistant tuberculosis in Victoria, Australia, 1995-2010. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16(10):1320-25.
152. Papastavros T, Dolovich LR, Holbrook A, et al. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. *Can Med Assoc J* 2002;167(2):131-36.
153. Younossian AB, Rochat T, Ketterer J-P, et al. High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J* 2005;26(3):462-64.
154. van der Werf MJ, Langendam MW, Sandgren A, et al. Lack of evidence to support policy development for management of contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients: two systematic reviews. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16(3):288-96.