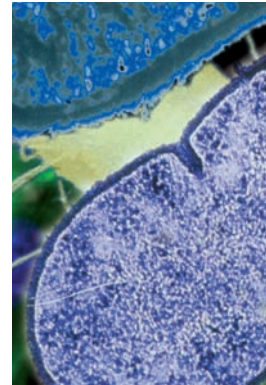


Résistance aux antituberculeux et impasse thérapeutique

Nicolas Veziris, Jérôme Robert

► L'utilisation non raisonnée des antituberculeux conduit à l'émergence de souches résistantes de *Mycobacterium tuberculosis*. On compte environ 440 000 nouveaux cas par an dans le monde de tuberculose résistante aux deux antituberculeux majeurs que sont l'isoniazide et la rifampicine. Ces tuberculoses sont dites multirésistantes (TB MDR) et leur traitement repose depuis une vingtaine d'années sur l'utilisation des fluoroquinolones et des antibiotiques injectables de réserve que sont l'amikacine, la kanamycine et la capréomycine. C'est donc tout naturellement que l'on voit émerger depuis cinq ans des souches résistantes à ces antituberculeux de réserve, dites tuberculoses ultrarésistantes ou XDR. Les tuberculoses XDR sont très difficiles à traiter et leur pronostic se rapproche de celui d'une tuberculose non traitée avec une mortalité qui peut atteindre 50 % à 100 %. Afin d'éviter l'apparition de nouvelles souches résistantes et l'échéance de souches intraitables, il faut prendre en charge correctement les tuberculoses à bacilles sensibles. Les principes à respecter pour éviter l'accumulation de ces résistances sont rappelés dans cet article. ◀



UPMC, faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Université Paris 6, EA 1541, laboratoire de bactériologie-hygiène, site Pitié-Salpêtrière, 91, boulevard de l'hôpital, 75634 Paris Cedex 13 ; Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, laboratoire de bactériologie-hygiène, F-75013, Paris ; Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux, F-75013 Paris. nicolas.veziris@upmc.fr

antituberculeux : isoniazide (INH), rifampicine (RMP), ofloxacine. La résistance acquise aux antibiotiques chez *Mycobacterium tuber-*

culosis est toujours liée à des mutations dans des gènes chromosomiques. Il n'a pas été décrit de plasmides ou de transposons de résistance chez *M. tuberculosis*.

Dans une population sauvage de *M. tuberculosis*, il existe spontanément quelques mutants résistants à chacun des antituberculeux et leur proportion varie de $1/10^5$ mutant résistant à l'INH à $1/10^7$ pour la RMP et l'ofloxacine. Cela veut dire qu'au sein d'une caverne tuberculeuse qui contient 10^8 bacilles, il y a, avant traitement, au moins 1 000 bacilles résistants à l'INH et 10 résistants à la RMP. La survenue de chaque mutation étant indépendante, la proportion de doubles mutants est égale au produit des proportions de chaque mutant pris isolément soit, pour un bacille doublement résistant à l'INH et à la RMP, $1/10^5 \times 1/10^7 = 1/10^{12}$, ce qui en fait un événement quasi impossible. C'est pourquoi l'association de ces deux antibiotiques empêche la sélection des mutants résistants à chacun d'entre eux. Chez les souches résistantes à plusieurs antituberculeux, chacune des résistances est acquise indépendamment des autres, le plus souvent de façon successive en fonction des antibiotiques utilisés pour le traitement.

La généralisation de l'emploi de l'INH et de la RMP dans les schémas de traitements standardisés a rendu

Introduction

En l'absence de traitement antibiotique, le pronostic de la tuberculose pulmonaire est sombre : 50 % de mortalité, 25 % de chronicité et seulement 25 % de guérison spontanée. Ce pronostic a radicalement changé avec la découverte en 1944 de la streptomycine (SM) dont l'efficacité a été démontrée chez l'homme dès 1948. Cette découverte a valu un prix Nobel à S. Waksman en 1952 [1].

La sélection de mutants résistants au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire a été reconnue comme une cause majeure d'échec dès les premières utilisations de la SM. La sélection de mutants résistants a eu lieu à nouveau lors des monothérapies par chacun des

les échecs thérapeutiques assez rares et, quand ils se produisent, les bacilles restent, dans la plupart des cas, sensibles aux antibiotiques. Toutefois, lorsque le traitement antituberculeux est mal conçu ou mal suivi par le malade, il peut entraîner la sélection de mutants résistants. C'est la résistance dite secondaire, ou résistance acquise au cours du traitement. Les patients tuberculeux porteurs d'une souche résistante peuvent contaminer leur entourage, qui, s'il devient malade, développera une tuberculose à bacilles d'emblée résistants (résistance dite primaire).

Dans une population donnée, plus il y a de malades porteurs d'une résistance acquise, plus le taux de résistance primaire sera élevé. Plus la résistance secondaire concerne un grand nombre d'antibiotiques, plus la résistance primaire est grave en raison de la difficulté du traitement. La fréquence et la gravité de la résistance primaire sont des indicateurs de la qualité de la prise en charge des patients tuberculeux dans un pays.

Depuis que sont prescrits des antituberculeux, les mécanismes de résistance ont eu le temps de s'accumuler au sein de certaines souches. Les souches ayant acquis une résistance à au moins l'INH et la RMP, les deux antituberculeux les plus efficaces, sont considérées comme multirésistantes (MDR) (voir Encadré). Plus récemment, des souches MDR résistantes aussi aux antituberculeux de seconde ligne les plus efficaces que sont les fluoroquinolones et les antibiotiques injectables amikacine, kanamycine et capréomycine, sont apparues et sont considérées comme ultrarésistantes (XDR).

Résistance de *M. tuberculosis* dans le monde : données épidémiologiques

Les données récentes sur la résistance de *M. tuberculosis* dans le monde sont fournies par l'OMS, l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires et l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) [2, 3]. Comme attendu, les risques de résistance sont beaucoup plus élevés lorsque le malade a déjà reçu dans le passé un traitement antituberculeux, ce qui montre combien il est important de connaître les antécédents du malade.

Résistance acquise chez les malades ayant des antécédents de traitement

La résistance acquise concerne le plus souvent l'INH (près de 30 % de l'ensemble des cas mondiaux, plus de 50 % en Europe de l'Est et jusqu'à 80 % en Ouzbékistan) et souvent à la fois l'INH et l'autre antituberculeux majeur, la RMP (MDR). La résistance isolée à la RMP, sans résistance à l'INH, est exceptionnelle (2 % des cas mondiaux). La résistance secondaire à la SM touche 20 % des cas mondiaux. Il existe de grandes disparités dans le monde reflétant la disparité de la prise en charge des malades. Les taux de résistance secondaire les plus élevés sont trouvés en Europe de l'Est.

Résistance primaire chez les malades sans antécédents de traitement (nouveaux cas)

Du fait de l'important réservoir de souches résistantes à la SM apparues dans les années 1940 à 1950, la fréquence de la résistance primaire

Définition de la multirésistance et de l'ultrarésistance

- La multirésistance (MDR) de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques est définie par la résistance simultanée à au moins :
 - isoniazide
 - rifampicine
- L'ultrarésistance (XDR) est définie par la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine (multirésistance) ainsi qu'à au moins :
 - une fluoroquinolone
 - un des aminosides de réserve (amikacine, kanamycine, capréomycine)

à la SM (10 % de l'ensemble des cas mondiaux) reste aussi élevée que celle de la résistance à l'INH (10 % des cas mondiaux). Les fréquences de résistance primaire à la RMP et à l'éthambutol (EMB) sont moins élevées (4 et 2,5 % des cas mondiaux).

La fréquence de la résistance primaire est très élevée en Europe de l'Est (> 30 % des cas résistants à l'INH en Ukraine et > 40 % à Baku City, Azerbaïdjan) et dans certains pays d'Asie (13 % des cas résistants à l'INH en région Pacifique Ouest). À l'opposé, elle est faible en Europe de l'Ouest (0 % de résistance à l'INH en Islande) et à Cuba (0,6 %). Ces observations montrent combien il est important de connaître le pays de naissance des malades pour interpréter les résultats de la surveillance de la résistance, ce que recommande l'OMS.

Les données concernant les cas de tuberculose chez les malades infectés par le VIH (virus de l'immunodéficience acquise) sont peu nombreuses mais semblent montrer un risque plus élevé de résistance, en particulier de monorésistance à la RMP et de multirésistance [4].

Données concernant la multirésistance et l'ultrarésistance (MDR/XDR)

L'OMS [5] estime qu'en 2008 il y avait 440 000 cas de tuberculose MDR dans le monde (soit 3,6 % du total des cas de tuberculose). Ces cas seraient responsables de 150 000 morts. La moitié des cas proviendraient de Chine et d'Inde. La proportion la plus élevée de ces cas de TB MDR/XDR parmi les cas de tuberculose est observée en Europe de l'Est et en Asie centrale (30 % de MDR primaires dans certains districts de Russie et 60 % en Moldavie chez les malades déjà traités). Cinq pays d'Europe de l'Est (Estonie, Lettonie, Ukraine, Russie et Moldavie) et quatre d'Asie centrale (Azerbaïdjan, Tadjikistan, Ouzbékistan et Kazakhstan) rapportent des proportions supérieures à 12 % chez les malades qui n'ont jamais été traités.

Résistance aux antituberculeux de seconde ligne

La fréquence de la résistance aux antituberculeux de seconde ligne est difficile à apprécier en raison : (1) de la difficulté de mesurer la sensibilité aux antituberculeux de seconde ligne ; (2) de l'absence de test systématique de l'ensemble des souches isolées. Actuellement, 58 pays ont déjà rapporté au moins un cas de tuberculose XDR. En 2008, un total de 963 cas a été rapporté. La fréquence de ces TB XDR parmi les cas de TB MDR est variable mais estimée à 5,4 % dans le monde. Huit pays, ayant testé plus de 10 souches MDR pour leur sensibilité aux antituberculeux de seconde ligne, ont rapporté plus de 10 % de cas XDR parmi les cas MDR (environ 30 % au Japon, environ 20 % au Tadjikistan, de 10 à 15 % en Afrique du Sud, Azerbaïdjan, Estonie, Lettonie, Lituanie, Ukraine).

Résistance aux antituberculeux en France

En France, la surveillance de la résistance aux antituberculeux est assurée depuis 1995 par le réseau des laboratoires des Centres hospitalo-universitaires (Groupe Azay-Mycobactéries) en collaboration avec le Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-MyRMA). La surveillance de la tuberculose à bacilles MDR est assurée depuis 1992 par le CNR-MyRMA grâce au réseau national de tous les laboratoires d'analyse médicale pratiquant la mycobactériologie.

En 2008, chez les malades déjà traités (résistance secondaire), la fréquence de la résistance à au moins un antituberculeux de première ligne (INH, RMP, EMB et SM) était de 25 %. La fréquence de la résistance à l'INH était de 16,4 %, celle de la RMP de 13,5 % et celle de la multirésistance de 9,6 %.

Chez les nouveaux patients (résistance primaire), la fréquence de la résistance à au moins un antituberculeux de première ligne était de 9,9 %. Elle n'a pratiquement pas évolué depuis 1995. La résistance à la SM était la plus fréquente (7,6 %). Comme dans beaucoup d'autres pays, la fréquence de la résistance à l'INH (5,9 %) est nettement plus élevée que la fréquence de la résistance à la RMP (1,2 %).

En 2008, 58 cas de tuberculose MDR ont été déclarés par le réseau du CNR-MyRMA, soit 1,2 % du total des cas de tuberculose colligés par ce réseau. Plus de la moitié des cas MDR concernait des malades qui n'avaient jamais été traités et plus de 80 % des malades étaient nés hors de France (essentiellement en Europe de l'Est, Afrique sub-saharienne et Asie).

Le nombre de cas de tuberculose XDR enregistrés par le CNR-MyRMA a varié de 0 à 2 par an entre 2000 et 2008. En 2009, quatre cas ont été enregistrés.

Pronostic des patients atteints de tuberculose

Tous les pays ne disposent pas de statistiques concernant les succès thérapeutiques pour les cas de tuberculose. Il en est ainsi pour de nombreux pays d'Europe comme la France, l'Autriche ou la Grèce. Pour les pays européens qui fournissent des données à l'ECDC/OMS, les taux de succès thérapeutique des cas traités en 2007 sont supérieurs aux 85 % préconisés par l'OMS pour les nouveaux cas de tuberculose à

bacilles sensibles dans seulement deux pays de l'Union européenne (Portugal, Slovaquie). Il y a donc encore des progrès à accomplir pour les prises en charge des cas sans problème et donc pour prévenir la sélection de mutants résistants. Pour les cas MDR d'Europe de l'Ouest, le taux moyen de succès thérapeutique était de 30 % en 2006 et 17 % des patients étaient encore sous traitement deux ans après [3]. Ces chiffres ne signifient pas obligatoirement que la moitié des cas ont évolué défavorablement. En effet, le pronostic des tuberculoses MDR s'est amélioré ces dernières années avec la création d'équipes spécialisées. À titre d'exemple, le taux de succès de l'équipe de référence nord-américaine est passé de 56 % à 75 % entre les deux périodes de 1973-1983 et 1984-1998 [6]. Ceci souligne l'utilité des équipes spécialisées pour la prise en charge de cette pathologie complexe face à laquelle microbiologistes et cliniciens inexpérimentés se trouvent démunis et peuvent commettre des erreurs de prise en charge.

En France, le même constat a pu être fait. En analysant rétrospectivement les données des cas MDR pris en charge en 1994, le taux de succès à deux ans était de 41,5 % [7]. Face à ce constat alarmant, le CNR-MyRMA a proposé un programme d'amélioration qui comprenait le signalement rapide des cas suspects, un antibiogramme complet de chaque souche MDR par les méthodes classique et moléculaire pour certains antibiotiques et des conseils thérapeutiques par des médecins experts. Cette nouvelle prise en charge a eu pour conséquence une augmentation du taux de succès à trois ans à 70 % pour la cohorte des cas diagnostiqués en 1998-1999 [8]. L'évaluation à plus long terme de ce programme est en cours.

Pour les patients atteints de tuberculose XDR, le pronostic est dans tous les cas beaucoup moins bon que pour ceux atteints de TB-MDR avec des taux de mortalité atteignant 50 % à 100 % [9-12]. En France, le petit nombre de cas (0 à 4 par an) ne permet pas d'évaluer le taux de succès, mais des décès dus à des souches XDR ont été décrits [13]. Quoi qu'il en soit, le succès thérapeutique est étroitement lié au nombre d'antibiotiques efficaces encore disponibles pour traiter le malade. Du fait du nombre très restreint d'antituberculeux encore actifs pour traiter ces TB XDR, de grands espoirs sont fondés sur les antituberculeux en développement comme le TMC207 [14, 15].

Prise en charge des patients atteints de TB

Les choix thérapeutiques pour traiter les tuberculoses MDR sont limités, les antibiotiques actifs sont pour

Groupe 1	Isoniazide, rifamycines, pyrazinamide, éthambutol
Groupe 2	Streptomycine, amikacine, kanamycine, capréomycine
Groupe 3	Fluoroquinolones
Groupe 4	Ethionamide, PAS, cyclosérine, thiacétazone
Groupe 5	Linézolide, clofazimine, amoxicilline-ac.clavulanique, clarithromycine
En développement	TMC 207, OPC-67683, PA-824

Tableau 1. Classification des antituberculeux de première et seconde ligne (d'après l'OMS [20]).

la plupart moins efficaces que l'INH et la RMP et souvent plus toxiques. De plus, très peu de nouveaux antibiotiques actifs sur *M. tuberculosis* sont sortis sur le marché depuis la RMP, en dehors d'antibiotiques utilisés dans de nombreuses autres indications (amikacine, fluoroquinolones, linézolide) (Tableau 1). Des équipes spécialisées pluridisciplinaires ont acquis une expérience dans le choix d'un traitement sur mesure des cas MDR [16]. Il est difficile de détailler ici un traitement sur mesure mais il semble utile de rappeler les éléments qui conduisent soit à la multirésistance lorsque la prise en charge d'un malade porteur de bacilles monorésistants (en général monorésistants à l'INH) est inadaptée, soit à l'ultrarésistance lorsqu'il s'agit d'un malade porteur de bacilles MDR.

Prévention de la résistance secondaire

Quelques erreurs évitables

La résistance secondaire est la conséquence directe d'une mauvaise prise en charge. Lors de l'analyse de 35 cas de tuberculose MDR, une équipe expérimentée des États-Unis a dénombré une moyenne de 4 erreurs évitables par malade [17]. Les erreurs les plus fréquentes que doit connaître actuellement tout médecin prenant en charge un malade tuberculeux étaient :

- l'ajout d'une seule molécule à un régime inefficace. Il faut en effet toujours ajouter plusieurs molécules actives à un régime thérapeutique en cours. Ceci est particulièrement vrai quand une des molécules est une fluoroquinolone en raison de la rapidité de sélection de mutants résistants à cette molécule ;
- l'absence de détection de la résistance à un antibiotique par le laboratoire, ce qui souligne la difficulté des tests de sensibilité aux antituberculeux, en particulier ceux de seconde ligne et souligne l'importance de faire analyser les souches suspectes par un laboratoire spécialisé ;
- la mise en place d'un régime thérapeutique inadéquat. Ceci est possible au début du traitement, quand l'antibiogramme n'est pas disponible et que le médecin n'a pas suspecté une tuberculose MDR ou quand le traitement est mal conduit une fois l'antibiogramme disponible (avec éventuellement acquisition de résistance depuis le début du traitement inadapté). Ce point souligne l'intérêt d'une équipe entraînée dans la prise en charge de ces cas difficiles à traiter ;
- la négligence des problèmes d'observance et de suivi qui se posent. Ceci souligne la nécessité des services de soins de suite spécialisés

et de structures permettant un approvisionnement médicamenteux continu pour ces patients et, comme le conseille l'OMS, la nécessité d'un traitement supervisé ;

- la prescription d'un traitement préventif chez un malade atteint de tuberculose active. Ce dernier point souligne l'importance d'une bonne évaluation clinique du malade avant toute prescription d'antituberculeux.

Précocité du diagnostic de résistance

La précocité du diagnostic de la résistance permet la mise en place rapide d'un traitement adapté et améliore le pronostic du malade tout en réduisant les risques de transmission des souches résistantes qui conduit à la résistance primaire. Des outils moléculaires permettent de faire le diagnostic de la multirésistance directement à partir des expectorations des patients bacillifères. Il s'agit en particulier du test Génotype MTBDRplus® qui permet de diagnostiquer quasiment toutes les souches résistantes à la RMP. Il ne détecte toutefois que 80 % à 90 % des résistances à l'INH. Par conséquent, un résultat « sensible INH et résistant RMP » par ce test n'exclut pas une résistance à l'INH en particulier en cas de forte suspicion de multirésistance [18]. Actuellement, un antibiogramme phénotypique traditionnel doit toujours venir confirmer un résultat donné par un test moléculaire. Néanmoins, cette limite étant notée, il faut retenir que le diagnostic moléculaire de la résistance doit systématiquement être proposé chez les patients à risque de multirésistance, c'est-à-dire ceux qui sont en échec de traitement, ceux qui ont reçu plusieurs traitements consécutifs, ceux qui proviennent de pays à forte prévalence de MDR ou qui ont eu un contact avec un patient tuberculeux MDR [4]. C'est pourquoi il est important que les cliniciens prenant en charge des patients tuberculeux connaissent et recherchent systématiquement ces principaux facteurs de risque avant tout traitement.

Prévention de la résistance primaire

Pour prévenir la résistance primaire, il faut interrompre la transmission des bacilles et en particulier des mutants résistants. Le risque de transmission est majeur avant le début d'un traitement efficace. C'est pourquoi il est important, dès la suspicion de tuberculose pulmonaire, que le clinicien mette en place une stratégie d'isolement respiratoire strict (en cas de tuberculose MDR/XDR, l'isolement doit être maintenu jusqu'à ce que la négativité des cultures des prélève-

ments respiratoires ait été obtenue) et évite d'hospitaliser les patients suspects de tuberculose dans les mêmes unités que les patients immunodéprimés. En Afrique du Sud [11], la série épidémique de 53 cas (dont 52 décès) de tuberculose XDR dans une clinique prenant en charge des patients infectés par le VIH rappelle l'absolue nécessité de respecter ce principe. Cette épidémie rappelle les épidémies de tuberculose MDR décrites aux États-Unis au début des années 1990 [19]. Ces principes simples de prévention sont loin d'être appliqués en routine dans les pays où la prévalence de la tuberculose et du VIH est importante. S'agissant du traitement de l'infection tuberculeuse latente chez les sujets contacts, il ne fait pour l'instant l'objet d'aucune recommandation officielle compte tenu des problèmes de tolérance des antituberculeux de seconde ligne et de l'absence de démonstration de l'efficacité de tels schémas thérapeutiques.

Conclusion

La multirésistance aux antituberculeux est une réalité puisque l'on estime à près d'un demi-million le nombre de nouveaux cas MDR dans le monde en 2008. Peu parmi ces patients sont correctement traités (30 000 au total entre 2002 et 2009) car ils se trouvent dans des pays qui n'ont pas accès en routine aux tests de sensibilité et aux traitements de seconde ligne dont le coût est 50 à 200 fois plus élevé que celui des traitements de première ligne. Un des objectifs majeurs de l'OMS est de traiter 80 % des cas MDR en 2015. Ceci donne l'espoir de limiter la diffusion de ces souches et d'améliorer le sort des malades. En revanche, c'est aussi une menace si les cas MDR sont mal pris en charge, ce qui mènera inévitablement vers l'ultrarésistance. Le traitement d'une tuberculose MDR se doit d'être un succès, raison pour laquelle c'est une affaire de spécialistes. Il est probable que l'épidémie de tuberculose XDR survenue en Afrique du Sud ne soit qu'une alerte préfigurant une épidémie mondiale si les médecins et les malades ne sont pas conscients du risque pour la santé publique. Le traitement de la tuberculose est une affaire collective impliquant la famille, les proches et la population en général. Il est de notre devoir de prendre correctement en charge les tuberculoses à bacilles sensibles et de s'assurer du suivi et du succès thérapeutique pour chacun de ces malades. Les médecins doivent en être conscients sinon l'épidémie de tuberculose XDR qui pointe son nez nous ramènera directement à l'ère pré-antibiotique. ♦

SUMMARY

Anti-tuberculosis drug resistance and therapeutic dead end

The irrational use of antituberculous drugs led to the emergence of resistant strains of *M. tuberculosis*. Every year in the world, around 440 000 new tuberculosis cases are due to bacilli that are resistant to the two main antituberculous drugs, isoniazid and rifampicin (also known as multidrug resistant or MDR). Treatment of MDR tuberculosis is difficult and has been based for twenty years on the use of fluoroquinolones and injectable antibiotics such as amikacin, kanamycin and capreomycin. Consequently, strains resistant to the latter drugs, so-called extensively drug resistant strains or XDR, have recently emerged. XDR tuberculosis is very difficult to treat and the prognosis is very close to that of untreated tuberculosis with a mortality rate that can reach 50 % to 100 %. To avoid the emergence of more resistant strains that may lead to almost untreatable disease, we

must focus our efforts on the right management of drug susceptible tuberculosis. Basic principles for avoiding accumulation of resistances in selected strains are outlined in the article. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent avoir participé à des interventions ponctuelles pour l'entreprise Johnson & Johnson.

RÉFÉRENCES

1. British Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal* 1948 ; 2 : 769-83.
2. World Health Organisation. Anti-tuberculosis drug resistance in the world : fourth global report. WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance 2008, Genève, 142.
3. European Center for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe : Tuberculosis surveillance in Europe 2008, 2010, Stockholm.
4. Khuê PM, Truffot-Pernot C, Texier-Maugein J, et al. A 10-year prospective surveillance of mycobacterium tuberculosis drug resistance in France 1995-2004. *Eur Respir J* 2007 ; 30 : 937-44.
5. World Health Organisation. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) : 2010 global report on surveillance and response 2010, Genève, 71.
6. 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 : 1103-9.
7. Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, Grosset J. Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France: a nationwide case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 587-93.
8. Uffredi ML, Truffot-Pernot C, Dautzenberg B, et al. An intervention programme for the management of multidrug-resistant tuberculosis in France. *Int J Antimicrob Agents* 2007 ; 29 : 434-9.
9. Center for Disease Control and Prevention. Plan to combat extensively drug-resistant tuberculosis: recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force. *MMWR Recomm Rep* 2009 ; 58 : 1-43.
10. Center for Disease Control and Prevention. Emergence of mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs-worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006 ; 55 : 301-5.
11. 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.
12. Kliiman K, Altraja A. Predictors of poor treatment outcome in multi- and extensively drug-resistant pulmonary TB. *Eur Respir J* 2009 ; 33 : 1085-94.
13. Veziris N, Martin C, Brossier F, et al. Treatment failure in a case of extensively drug-resistant tuberculosis associated with selection of a GyrB mutant causing fluoroquinolone resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007 ; 26 : 423-5.
14. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2397-405.
15. Ibrahim M, Truffot-Pernot C, Andries K, et al. Sterilizing activity of R207910 (TMC207)-containing regimens in the murine model of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 180 : 553-7.
16. Escudero E, Peña JM, Alvarez-Sala R, et al. Multidrug-resistant tuberculosis without HIV infection: success with individualised therapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006 ; 10 : 409-14.
17. 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 : 65-8.
18. Brossier F, Veziris N, Jarlier V, Sougakoff W. Performance of MTBDR plus for detecting high/low levels of Mycobacterium tuberculosis resistance to isoniazid. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009 ; 13 : 260-5.
19. Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Jama* 1996 ; 276 : 1229-35.
20. World Health Organisation. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2008, Genève.

TIRÉS À PART

N. Veziris