

RÉSISTANCE PRIMAIRE ET ACQUISE AUX ANTITUBERCULEUX DES SOUCHES DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* ISOLÉES AU RWANDA

A. N. UMUBYEYI, L. RIGOUTS, G. ZISSIS, E. KAMANZI, P. PAUWELS, M. GASANA, G. VANDEBRIEL, M. STRUELENS, F. PORTAELS.

Med Trop 2007 ; 67 : 149-153

RÉSUMÉ • Le cadre de l'étude de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux de première ligne se situe dans quatre provinces du Rwanda à forte prévalence de tuberculose (TB). L'objectif était de déterminer les prévalences de résistance primaire et acquise de *M. tuberculosis* aux antituberculeux majeurs. Une cohorte de patients avec TB pulmonaire à microscopie positive (n=710) échantillonnés de manière exhaustive a été incluse entre septembre 2002 et mars 2004 dans 7 centres de traitement. Leurs expectorations ont été ensemencées sur milieux de Löwenstein-Jensen et Coletsos. La sensibilité aux antituberculeux a été testée par la méthode radiométrique BACTEC 460. Sur 710 malades, *M. tuberculosis* a été isolé chez 644 (90,7 %). Parmi eux, 296/573 (51,7 %) étaient positifs pour le VIH. La résistance primaire à un, deux, trois ou quatre antituberculeux était de 3,5 %, 2,9 %, 1,4 % et 5,7 % respectivement. La résistance acquise à un antituberculeux était de 11,2 %. La monorésistance primaire à la streptomycine était la plus fréquente (2,3 %), suivie de la résistance à l'éthambutol (1 %). Le taux combiné de multirésistance représentait 11,6 %, avec 7 % chez les nouveaux cas et 25,5 % chez les re-traités. Les taux de résistance primaire et acquise aux antituberculeux de première ligne sont élevés et la TB est associée au VIH. Le Programme National de lutte contre la TB devrait mettre en place une bonne coordination dans le diagnostic et la prise en charge de la TB et de l'infection par le VIH.

MOTS-CLÉS • Tuberculose - Résistance antituberculeuse - VIH - Rwanda.

PRIMARY AND ACQUIRED RESISTANCE TO ANTITUBERCULOUS DRUGS IN STRAINS OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* ISOLATED IN RWANDA

ABSTRACT • This study was undertaken within the framework of a surveillance project on the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to first-line antituberculosis drugs in four provinces of Rwanda with a high prevalence of tuberculosis (TB). The purpose was to determine the prevalence of primary and acquired resistance of *M. tuberculosis* to major antituberculosis drugs. A cohort of patients (n=710) with pulmonary TB documented by positive microscopic examinations of exhaustive samples was recruited at 7 treatment centers. Sputum samples were cultured on Löwenstein-Jensen and Coletsos media. Sensitivity to antituberculosis drugs was tested using a BACTEC 460 radiometric system. *M. tuberculosis* was isolated in 644 of the 710 patients (90.7 %). A total of 296 out of 573 tested for HIV infection (51.7 %) were positive. Primary resistance to one, two, three or four antituberculosis drugs was observed in 3.5 %, 2.9 %, 1.4 % and 5.7 % respectively. The prevalence of acquired resistance to antituberculosis drugs was 11.2 %. Primary monoresistance to streptomycin was the most prevalent (2.3 %) followed by resistance to ethambutol (1 %). The combined rate of multiresistance was 11.6 % with 7 % involving new cases and 25.5 % involving retreatment. This study showed that the rates of primary and acquired resistance to first-line antituberculosis drugs were high and that TB was associated with HIV infection. The National TB Control Program must implement measures to coordinate diagnosis and management of TB and HIV infection.

KEY WORDS • Tuberculosis - Antituberculosis drug resistance - HIV - Rwanda.

• Travail de l'Unité de Mycobactériologie de l'Institut de Médecine Tropicale (A.N.U., Biologiste, Chargée de Cours Associé (Université Nationale du Rwanda), doctorante (PhD) à l'Université libre de Bruxelles et Attachée à l'Unité de Mycobactériologie de l'Institut de médecine tropicale, Anvers, Belgique ; L.R., Docteur en sciences, assistante ; G.Z., Docteur en médecine, Spécialiste en Biologie Clinique, Professeur à la Vrije Universiteit Brussels (VUB), Bruxelles, Belgique ; E.K., Biologiste, Technicienne au Laboratoire de référence national, Kigali, Rwanda ; P.P., Biologiste Médical et Santé Publique, Conseiller technique de la CTB au Laboratoire de Référence nationale (LRN), Kigali, Rwanda ; M.G., Docteur en médecine, MPH, Coordonateur du Programme national intégré de lutte contre la tuberculose et la lèpre (PNILT), Kigali, Rwanda ; G.V., Docteur en médecine, MPH, conseiller technique TB/VIH integration, Columbia university Mailman school of public health, International center for AIDS Care and treatment programs, Kigali, Rwanda ; M.S., Docteur en médecine, Professeur ordinaire à la Faculté de médecine, Université Libre de Bruxelles (ULB), Chef de service de microbiologie de l'Hôpital Erasme, Bruxelles, Belgique ; P.F., Docteur en sciences, Professeur ordinaire, Chef de l'Unité de mycobactériologie, Institut de médecine tropicale, Anvers) Antwerpen, Belgique.

• Correspondance : A. UMUBYEYI NYARUHIRIRA, Unité de mycobactériologie, Institut de Médecine Tropicale, Nationalestraat, 155 B-2000 Antwerp, Belgique • Fax : +32 3 247 6333.

• Courriel : alainenyaruhirira@hotmail.com •

• Article reçu le 10/08/2006, définitivement accepté le 2/04/2007.

La résistance aux antituberculeux constitue une menace majeure pour les programmes de lutte contre la tuberculose (TB), suite à l'émergence dans plusieurs pays de souches multirésistantes. C'est dans ce cadre que l'OMS préconise une surveillance à l'échelle provinciale, régionale ou nationale afin de suivre l'étendue de la résistance aux antituberculeux (1). La résistance primaire se définit comme la résistance aux antituberculeux survenant chez un patient n'ayant jamais été traité auparavant ou ayant reçu un traitement inférieur à 1 mois. Elle est la conséquence de l'infection d'un malade par une souche de *M. tuberculosis* provenant d'un malade ayant développé cette résistance au cours d'un traitement inapproprié (1). Par contre, la résistance acquise s'observe chez un patient avec un antécédent de traitement aux antituberculeux d'au moins un mois et enfin la multirésistance s'observe lorsque la souche isolée présente une résistance à au moins la rifampicine et l'isoniazide, les deux antituberculeux les plus puissants (1, 2).

Comme dans beaucoup de pays africains, au Rwanda, pays de 8 millions d'habitants, la TB est un problème de santé

publique avec un taux d'incidence annuel (toutes formes confondues) estimé à 371/100 000 habitants en 2004. Cependant, aucune étude de la résistance n'a été menée depuis la reprise des activités du programme national de lutte contre la TB et la lèpre après la guerre de 1994 (1, 3).

Nous rapportons ici les résultats d'une étude pilote sur la chimiorésistance de *M. tuberculosis* dans 4 districts ayant les taux d'incidence de la TB les plus élevés et abritant les plus importants hôpitaux de référence du pays.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Cette étude a été menée de façon prospective dans 7 centres de diagnostic situés dans quatre villes : Kigali avec une incidence de TB de 331,3/100 000, la plus élevée du pays, Butare, la deuxième ville du pays (incidence = 129/100 000 habitants), Kibungo et Ruhengeri avec respectivement une incidence de 80 et 23,9/ 100 000 habitants (3).

Patients

L'étude a eu lieu de septembre 2002 à mars 2004. Elle a inclus tous les patients chez qui un diagnostic de TB pulmonaire a été porté. Un questionnaire normalisé selon les normes de l'OMS a été utilisé afin de consigner l'histoire de la maladie, les résultats de la sérologie VIH et les données démographiques.

Après chaque diagnostic de TB pulmonaire à microscopie positive (TPM+), un échantillon d'expectoration a été acheminé au Laboratoire de Référence National (LRN) pour culture. L'expectoration a été conservée dans le chlorure de cétyl pyridine (CPC) à température ambiante lorsqu'il n'a pas pu être traité dans les 24 heures.

Un échantillon de sang pour le test sérologique VIH a été collecté après consentement éclairé du patient. Toutes ces données ont été centralisées dans la fiche du patient, à l'hôpital ou au centre de santé après transfert du patient.

Procédure bactériologique

Les échantillons ont été décontaminés par la méthode de Petroff et inoculés sur milieu de Löwenstein Jensen (L J) et Coletso (4). Les tubes de culture ont été incubés à 37°C et examinés une fois par semaine et ceci pendant 12 semaines. Les cultures pures ont été envoyées au service de Mycobactériologie de l'Hôpital St Pierre à Bruxelles et de l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers pour identification et test de sensibilité aux antituberculeux. L'identification des souches était basée sur les critères biochimiques et morphologiques suivants : la vitesse de croissance, la morphologie des colonies, la résistance au TCH 2 mg/l (hydrazide de l'acide thiophène-2-carboxylique), la sensibilité au NAP (p-nitro- α -acétylamino- β -hydroxypropionophenone), la production de niacine, la réduction des nitrates et la catalase (1, 4).

Le test de sensibilité aux antituberculeux a été effectué par la méthode radiométrique BACTEC 460 (Becton Diagnostic Systems, Sparks, MD, USA) avec les antibio-

tiques suivants : la rifampicine 2 μ g/ml, l'isoniazide 0,2 μ g/ml, la streptomycine 4 μ g /ml et l'éthambutol 5,0 μ g/ml (4, 5).

Le contrôle de positivité de l'examen direct a été fait au laboratoire de référence par deux colorations : le Ziehl-Neelsen et la fluorescence à l'auramine.

Un contrôle de qualité interne de résultat de sensibilité des souches testées a été effectué en se référant aux souches de référence sensible/résistante (H37Rv, 902 IPP) fournies par l'Institut Pasteur de Bruxelles.

Sérologie VIH

Le dépistage des anticorps sériques anti VIH a été réalisé au moyen de deux techniques immuno-enzymatiques (ELISA) : Vironostika (Biomérieux, Marcy-l'Etoile, France) et Murex HIV-1.2.0 (Abbott, Park, IL 60064-3500 USA).

Toute sérologie ELISA positive a été confirmée par un Western blot (Sanofi Diagnostics, Pasteur, Marnes la Coquette, France) au Laboratoire de Référence National.

Définition de cas de tuberculose

Pour définir un cas de TB, il est indispensable de savoir si le patient a déjà reçu un traitement antituberculeux. L'OMS propose les définitions suivantes :

- un nouveau cas correspond à un patient qui n'a jamais reçu de traitement pour une TB ou qui a pris des médicaments antituberculeux pour une période inférieure à 4 semaines.

- un cas de retraitement comprend différentes situations : une rechute (malade qui a déjà été traité et a été considéré comme guéri à l'issue d'un premier traitement), un échec (tuberculeux restant positif à l'examen microscopique et/ou à la culture après plus de 5 mois de traitement, ou redevenu positif au cours du traitement après une période plus ou moins courte de négativation ou d'interruption de traitement), et enfin un cas chronique (tuberculeux restant positif à l'examen microscopique ou en culture après un deuxième traitement pris sous surveillance (1).

Analyse statistique

Les données obtenues sont analysées par EPI-INFO version 6.04b. Les proportions ont été comparées par le test exact de Chi-carré. Le test de Fisher a été utilisé quand les effectifs espérés étaient inférieurs à 5, au niveau de signification $p < 0,05$.

RÉSULTATS

Durant la période d'étude, 710 patients ont été inclus de façon exhaustive. La culture a été positive pour *M. tuberculosis* chez 644 patients (90,7%), négative chez 54 et contaminée chez 12 patients. Sur les 644 patients inclus, 483 (75%) étaient de nouveaux cas et 161 (25%) des cas de retraitement.

Tableau I - Prévalence de la résistance des patients nouveaux cas dans 6 pays de la région Afrique : résultat surveillance 1999-2002

	Total des isolats testés	Une ou plusieurs résistances (%)	Isoniazide (%)	Rifampicine (%)	Ethambutol (%)	Streptomycine (%)	Multirésistants (MDR) %
Algérie	518	6,2	3,1	1,2	0	5,2	1,2
Egypte	632	30,5	9,8	7,0	2,8	23,6	2,2
Gambie	210	4,3	2,4	1,0	0	1,4	0,5
Zambie	445	11,5	6,3	1,8	2,0	5,4	1,8
Botswana	1282	10,4	4,5	2,0	1,3	6,9	0,8
Afrique du sud (AS)							
AS Eastern cape province	506	11,3	7,1	1,2	0,6	6,7	1,0
AS Free state province	454	8,6	6,4	2,4	0,7	4,0	1,8
AS Gauteng province	592	6,6	4,4	1,7	0,3	3,9	1,4
AS Kwazulu - Natal province	595	6,6	5,4	1,8	0,8	3,9	1,7
AS Limpopo province	451	7,1	5,5	2,4	2,2	4,0	2,4
AS Mpumalanga province	702	9,4	7,0	3,1	1,0	4,1	2,6
AS North West province	631	8,1	5,9	2,7	1,3	4,4	2,2
AS Western Cape province	427	5,6	5,2	0,9	0	2,3	0,9

(Adapté d'AZIZ AM et Coll - Lancet 2006 ; 368 : 2141-54).

Les souches isolées de ces patients provenaient de 366 (56,9 %) hommes et 278 (43,1 %) femmes (sexe ratio de 1,3) dont l'âge moyen était de 32,1 ± 11,2 ans.

Parmi les 573 patients qui ont consenti à faire le dépistage sérologique VIH, 296 (51,7 %) étaient séropositifs.

Résultat des tests de sensibilité

La sensibilité aux antituberculeux était plus élevée chez les nouveaux cas que chez les cas de retraitement. En effet, sur les 483 patients nouveaux cas, 417 (soit 86,3 %) isolats de *M. tuberculosis* étaient sensibles à tous les antituberculeux. Parmi les re-traités, sur les 161 isolats, 97 (soit 60,2 %) étaient sensibles. La différence était significative ($p < 0,01$).

Les profils de résistance aux antituberculeux sont rassemblés dans le Tableau I. En analysant la différence entre les nouveaux cas et les cas de retraitement, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative pour la monorésistance. La multirésistance était plus élevée dans les cas de retraitement que chez les nouveaux cas : 25,5 % versus 7,0 % ($p = 0,02$).

Aucun cas de monorésistance à la rifampicine n'a été observé chez les nouveaux cas, alors que 8,1 % des patients consultant pour un retraitement étaient infectés par une souche monorésistance à cet antibiotique. Peu de cas de monorésistance à l'isoniazide ont été détectés. Le taux de monorésistance à la streptomycine et l'éthambutol est comparable dans les deux groupes (Tableau II).

DISCUSSION

L'accroissement de la résistance de la TB aux médicaments antituberculeux a suscité d'importantes inquiétudes à la fois en raison des difficultés et des coûts de traitement des antituberculeux de seconde ligne et de l'impact négatif sur l'efficacité des programmes de lutte contre la TB.

Une étude multinationale récente menée dans 79 pays ou régions à travers le monde a montré une résistance primaire de *M. tuberculosis* à l'égard d'au moins un antituberculeux pour 10,2 % des souches (extrêmes : 0-57,1 %) (6). Pour les six pays d'Afrique (dont 8 régions en Afrique du Sud) inclus dans l'étude, les proportions de résistance primaire s'élevaient de 4,3 à 30,5 % (Tableau II).

Le taux de résistance primaire observé dans notre étude (13,7 %) est inférieur à celui observé en Egypte (30,5 %), mais supérieur à ceux de la Gambie (4,3 %), de l'Algérie (6,2 %) et, du Botswana (10,4 %), de la Zambie (11,5 %) et de quelques provinces de l'Afrique du Sud : Eastern cape province (11,3 %), Free state province (8,6 %), Mpumalanga (9,4 %), North West province (8,1 %) (6).

En Afrique, les tendances évolutives de la résistance et de la multirésistance, n'ont été examinées que dans peu d'études. La dernière enquête montre une proportion de multirésistance chez les nouveaux cas variant de 0,5 à 2,6 %. Elle varie de 0 à 38,2 % chez les patients re-traités (6).

Une étude antérieure faite au Centre hospitalier de Kigali concernant 298 souches récoltées à travers plusieurs centres entre janvier 1991 et juin 1993 avait montré une proportion de multirésistance de 1,3 % chez les patients nouveaux cas et de 6,5 % chez les patients consultant pour retraitement (7).

Dans l'étude actuelle, qui concerne les 4 grandes provinces du pays, la fréquence de la multirésistance est de 7 % chez les nouveaux cas et de 25,5 % chez les re-traités, soit un accroissement de 4 fois en une décennie. Cependant, ces deux études présentent des différences quant à la population étudiée. A titre de comparaison, ces taux sont de 0,8 % et 10,4 % au Botswana, et de 2,2 % et 38,2 % en Egypte.

La monorésistance primaire à la streptomycine (2,3 %) est relativement proche du taux observé en Gambie (1,4 %) (1, 6), mais faible par rapport à ceux de l'Algérie (5,2 %), du Botswana (6,9 %), de la Zambie (5,4 %), et de l'Egypte (23,6 %) (6). Un taux élevé de résistance à cet antibiotique peut être lié à sa large utilisation dans les pays en

Tableau II - Profils de résistance aux antituberculeux de première ligne chez 710 malades atteints de tuberculose pulmonaire.

Profil de résistance	Nouveaux cas n (%)	Re-traités n (%)	Combinés n (%)
Cas total	483	161	644
Sensible à tous les AB	417 (86.3)	97 (60.2)	514 (79.8)
Une ou plusieurs résistances	66 (13.7)	64 (39.8)	130 (20.2)
Monorésistance	17 (3.5)	18 (11.2)	35 (5.4)
Isoniazide (H)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Rifampine (R)	0	13 (8.1)	13 (2.0)
Ethambutol (E)	5 (1.0)	0	5 (0.8)
Streptomycine (S)	11 (2.3)	5 (3.1)	16 (2.5)
MDR	34 (7.0)	41 (25.5)	75 (11.6)
H+R	1 (0.2)	0	1 (0.2)
H+R+E	4 (0.8)	4 (2.5)	8 (1.2)
H+R+S	1 (0.2)	5 (3.1)	6 (0.9)
H+R+E+S	28 (5.7)	32 (19.9)	60 (9.3)
Autres résistances	15 (3.1)	5 (3.1)	20 (3.2)
H+E	0	0	0
H+S	3 (0.6)	3 (1.9)	6 (0.9)
H+E+S	1 (0.2)	0	1 (0.1)
R+E	7 (1.5)	2 (1.2)	9 (1.4)
R+S	1 (0.2)	0	1 (0.2)
R+E+S	1 (0.2)	0	1 (0.2)
E+S	2 (0.4)	0	2 (0.4)

* H= Isoniazide; R= Rifampicine; E= Ethambutol; S= Streptomycine;

* MDR= Multirésistant.

développement du fait de sa disponibilité et de son coût relativement modéré.

Au Rwanda, la streptomycine est actuellement associée au schéma de retraitement : 2(RHZE)7 S7 / 1(RHZE)7/5 (RHE)3 (3).

Nous avons constaté que la monorésistance à l'H, R et S, la double résistance HS, la triple résistance HRS ou quadruple résistance HRSE combinées représentaient 78,0 % de tous les cas de résistance. Cette observation est cohérente avec le concept actuel de la voie principale de l'amplification de la résistance aux antituberculeux qui suivrait la séquence suivante : H, S, HS→HRS→HRSE (1). D'autres voies peuvent exister, mais leur contribution serait mineure. La monorésistance à H, R et S serait à la base de l'acquisition de la résistance additionnelle, surtout en régime de retraitement qui est en soi une monothérapie chez un patient MDR sensible à un seul antituberculeux.

Ce constat a été relevé dans notre étude avec 3,1 % et 8,1 % de résistance respectivement à la S et R chez les patients re-traités. Ceci a été documenté dans d'autres régions d'Afrique et amène à revoir le régime de retraitement (1).

Au Rwanda, le traitement antituberculeux de première ligne comprend le schéma suivant : 2(R HE 7)/ 4 (RH) 3, donc avec une posologie réduite trihebdomadaire en phase de continuation. Ce schéma, lorsqu'il est mal suivi, comme en témoignent les chiffres importants de perdus de vue, pourrait être une des causes de l'émergence de résistance acquise et aussi de la résistance primaire par transmission à de nouveaux cas par des malades porteurs de bacilles résistants.

Nous avons eu dans notre étude 51,7 % des patients à tuberculose pulmonaire testés positifs pour le VIH, ce taux était à 42 % en 1989 lors d'une étude portant sur deux hôpitaux au Rwanda (3, 7). L'infection à VIH a entraîné une résurgence de la tuberculose au Rwanda comme dans toute l'Afrique sub-saharienne (8, 9-14).

Nous avons pu examiner la sensibilité de *M. tuberculosis* des patients en échec de traitement ou qui sont dans un épisode de rechute de la maladie. Il est intéressant d'observer qu'en cas d'échec ou rechute, 60,2 % des souches restent sensibles aux antituberculeux de première ligne. Ce chiffre provient probablement du fait que ces patients ont interrompu prématurément un traitement qui aurait dû être efficace ; cette observation a été faite dans d'autres études (8, 15). Il serait intéressant d'examiner les types de polymorphisme des fragments de restriction (RFLP) des isolats initiaux et ultérieurs de ces patients afin de séparer les cas de réinfection (par une nouvelle souche à profil de sensibilité différente) des cas de réactivation.

CONCLUSION

Les taux de résistance de *M. tuberculosis* des patients à TB pulmonaire au Rwanda sont élevés. Cependant, il faut prendre en compte que cette étude a été menée dans quatre hôpitaux de référence, deux hôpitaux de district et trois centres de santé situés en milieu urbain. De ce fait, cette série de malades peut être considérée comme le reflet adéquat de

la population des malades tuberculeux pulmonaires de ces régions. C'est la raison pour laquelle une enquête nationale plus large a été lancée et les résultats ont été publiés récemment (16).

En raison de la fréquente association avec l'infection par le VIH, une bonne coordination du diagnostic et de la prise en charge des deux maladies est une priorité pour le programme national. L'application du traitement DOTS-plus (traitement des MDR avec des antituberculeux de seconde ligne en suivant la stratégie DOT) est une urgence pour les patients MDR identifiés car ils constituent un réservoir potentiel de souches multirésistantes et un problème de santé publique.

Remerciements • Nous remercions le ministère de la santé de la République du Rwanda, le Programme National de Lutte contre la TB (PNILT) et la CGRI (commissariat général aux relations internationales) d'avoir mis à notre disposition les moyens financiers qui nous ont permis de mener à bien cette étude. Nous remercions l'équipe de mycobactériologie du laboratoire de référence national de Kigali, du CHU St Pierre et de l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers pour l'assistance technique

RÉFÉRENCES

- 1 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - Antituberculosis drug resistance in the world, third report. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance 1999-2002. WHO/HTM/TB/2004.343. Geneva, 2004.
- 2 - MINISTÈRE DE LA SANTÉ - Rapport annuel 2004 du Programme National Intégré de lutte contre la tuberculose et la lèpre au Rwanda. PNILT, 2005.
- 3 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. The WHO/IUATLD Global Project on anti-tuberculosis drugs resistance surveillance. WHO/TB/97.229. Geneva, 1997.
- 4 - POWER DA, Mc CUEN PJ - Manual of BBL products and laboratory procedures 6^e Edition, Becton Dickinson, USA, 1998.
- 5 - SIDDIQI SH. BACTEC 460 TB Systems. Product and procedure manual, 1996. Becton Dickinson and Company, 1996.
- 6 - AZIZ M A, WRIGHT A, LASZLO A *et Coll* - Epidemiology of anti-tuberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet* 2006; **368** : 2142-54.
- 7 - CARPELS G, FISSETTE K, LIMBANA V *et Coll* - Drug resistance tuberculosis in sub-Saharan Africa: an estimation of incidence and cost for the year 2000. *Int J Tuberc Lung Dis* 1995 ; **76** : 480-6.
- 8 - GLYNN JR, JENKINS PA, FINE PE *et Coll* - Patterns of initial and acquired anti tuberculosis drug resistance in Karonga District, Malawi. *Lancet* 1995; **345** : 907-10.
- 9 - CHANTEAU S, RASOLOFO V, RAMAROKOTO H *et Coll* - La résistance aux antituberculeux à Madagascar en 1994-1995. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; **1** : 405-10.
- 10 - WILKINSON D, PILLARY M, DAVIES GR *et Coll* - Resistance to anti tuberculosis drugs in Rural South Africa: rates, patterns, risks, and transmission dynamics. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; **90** : 692-5.
- 11 - GORDIN FM, NELSON ET, MATT'S JP *et Coll* - The impact of human immunodeficiency virus infection on drug-resistant tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; **154** : 1478-83.
- 12 - AUBRY P - La tuberculose à l'heure du sida, Actualités 2006. (http://medecinotropical.free.fr/cours/tuberculose_sida.html).
- 13 - RENOUX E, BARREH MATAN A, SEVRE JP *et Coll* - Tuberculose et infection VIH : expérience du programme national de lutte antituberculeuse de Djibouti: 1990-1996. *Med Trop* 2002; **62** :171-6.
- 14 - NELSON LJ, TALBOT EA, MWASEKAGA MJ *et Coll* - Antituberculosis drug surveillance and anonymous HIV surveillance among tuberculosis (TB) patients - Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; **7** : 208-9.
- 15 - TREBUCQ A, ANAGONOU S, GNINAFON M *et Coll* - Prévalence de la résistance primaire et acquise de *M. tuberculosis* aux antituberculeux au Bénin après 12 ans d'utilisation des traitements courts. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999 ; **3** : 466-70.
- 16 - UMUBYEYIAN, VANDEBRIEL G, GASANA M *et Coll* - Result of a National Survey on drug resistance among pulmonary tuberculosis patients in Rwanda. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; **11** : 189-95.

Erratum

Dans l'article paru dans le numéro 1 de Médecine Tropicale du volume 67 :

CYCLINES ET PALUDISME

S. BRIOLANT, L. ALMERAS, T. FUSAI, C. ROGIER, B. PRADINES

Med Trop 2007; **67** : 86-96

Veuillez lire en page 89 :

Le traitement «standard» des accès simples à *P. falciparum* en zone de multi résistances peut reposer sur l'association de la quinine (**25 mg/kg/jour**) à la doxycycline (200 mg par jour) pendant 7 jours.

au lieu de :

Le traitement «standard» des accès simples à *P. falciparum* en zone de multi résistances peut reposer sur l'association de la quinine (10 mg/kg/jour) à la doxycycline (200 mg par jour) pendant 7 jours.