

Etude moléculaire de la résistance aux antituberculeux majeurs du Complexe *Mycobacterium tuberculosis* dans un hôpital marocain

Amri A*, Benaissa E*, Bssaibis F*, Benlahlou Y*, Maleb A**, Chadli M*,
Elouenass M *

* Service de Bactériologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Raba

** Laboratoire de microbiologie de l'Hôpital universitaire Mohammed VI, Oujda



Introduction

La tuberculose est une maladie transmissible qui figure parmi les grandes causes de maladies infectieuses et qui est l'une des premières causes de décès dans le monde. Jusqu'à l'émergence de la pandémie de COVID-19, la tuberculose était la première cause de décès imputable à un agent infectieux unique, devant le VIH/sida. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime 5.8 millions de personnes ayant contracté cette maladie, avec 1,3 million de décès en 2020. Au Maroc, un total de 29.327 cas, a été notifié et mis sous traitement en 2021, dans le cadre du Programme National de Lutte Antituberculeuse (PNLAT).

Objectif

Etudier la résistance aux antituberculeux majeurs du complexe *Mycobacterium tuberculosis* dans notre structure hospitalière

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service de bactériologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V étalée sur une période de 3 ans. Les données ont été colligées via le système d'information du laboratoire. Les échantillons cliniques ont été bénéficiés d'un traitement par les méthodes bactériologiques conventionnelles et moléculaires. L'étude de la résistance aux antituberculeux majeurs a été effectuée par la technique d'hybridation sur membre inverse type HAIN (GenoType® MTBDRplusHainLifescience). L'analyse statistique des données a été réalisée par le logiciel Excel.

Références bibliographiques

- [1] Palaci M, Yoko Mizuka Ueki S, Nakamura Sato D, et al. Evaluation of *Mycobacterium tuberculosis* growth indicator tube for recovery and drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from respiratory specimens. J Clin Microbiol 1996;34:762-4
- [2] Cockerill FR, Uhl JR, Temesgen Z, et al., Rapid identification of a point mutation of the *Mycobacterium tuberculosis* catalase-peroxydase (katG) gene associated with isoniazid resistance. J Infect Dis 1995;171:240-5
- [3] Beenhouwer H, Lhiang Z, Jannes W, et al., Rapid detection of rifampin resistance in sputum and biopsy specimens from tuberculosis patients by PCR and line probe assay. Tubercle Lung Dis 1995;76:425-30.
- [4] Kapur V, Li LL, Hamrick MR, et al. Rapid *Mycobacterium* species assignment and unambiguous identification of mutations associated with antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis* by automated DNA sequencing. Arch Pathol Lab Med 1995;119:131-8
- [5] Cade CE, Dlouhy AC, Medzihradsky KF, et al. Isoniazid-resistance conferring mutations in *Mycobacterium tuberculosis* katG: catalase, peroxidase, and INH-NADH adduct formation activities. Protein Sci 2010;19:458-74
- [6] Lu J, Jiang S, Ye S, Deng Y, Ma S, Li CP. Sequence analysis of the drug-resistant rpoB gene in the *Mycobacterium tuberculosis* L-form among patients with pneumoconiosis complicated by tuberculosis. Mol Med Rep. 2014 ;9:1325-30.

Introduction

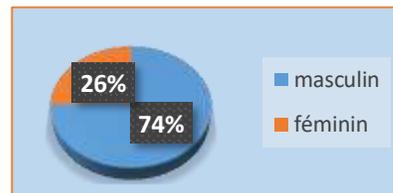


Figure 1 : répartition de la tuberculose selon le sexe

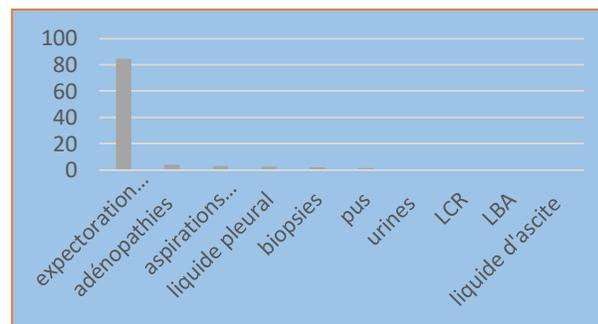


Figure 2 : La nature du prélèvement diffère selon la localisation de la tuberculose

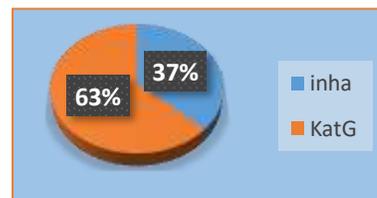


Figure 3 : la résistance à l'INH

résultats et discussion

Parmi 1273 patients inclus dans notre étude, 464 avaient une tuberculose, soit une prévalence de 36.4 %. L'âge moyen des patients est de 42.2 ans avec une prédominance masculine de 74 % (figure 1). Les expectorations pulmonaires représentaient 84.8% alors que les prélèvements extra pulmonaires ne représentaient que 15.2 % (figure 2). Le taux de positivité de l'examen direct, des méthodes moléculaires et de la culture pour tout prélèvements confondus étaient respectivement de 27.3%, 36.4% et 36.4 %. La résistance à l'isoniazide (INH) a été détectée chez 23 isolats (5 %) dont 63% présentaient des mutations spécifiques du gène KATG et 37% des mutations spécifiques du gène inhA (figure 3). La résistance à la rifampicine (RIF) a été détectée chez 3 isolats (0,6%) dont 100% présentaient des mutations spécifiques du gène rpoB MUT1. La résistance combinée à l'isoniazide et à la rifampicine a été détectée chez 18 isolats, soit un taux de 4%.

L'émergence et la diffusion de la tuberculose résistante sont maintenant reconnues comme l'une des menaces les plus dangereuses pour la lutte mondiale contre la tuberculose [1]. La résistance à l'INH est un processus complexe. Les mutations dans plusieurs gènes, y compris katG, ahpC, inhA, kasA et ndh ont toutes été associées à une résistance à l'INH. Les mutations dans katG sont le principal mécanisme de résistance à l'INH [2,3,4]. La mutation katG S315 est la mutation la plus fréquente dans les souches résistantes à l'INH, représentant 50 à 95 % des isolats cliniques résistants [2,5]. c'est le cas pour notre étude. Contrairement aux mutations katG, qui provoquent habituellement une résistance élevée, les mutations du gène inhA ou dans la région de son promoteur sont habituellement associées à une résistance de bas niveau et sont moins fréquentes que les mutations katG [3,5]. ce qui est toujours le cas dans notre étude. Les mutations dans une région « hot-spot » d'une séquence de 81 paires de bases du gène rpoB sont retrouvées dans environ 96 % des isolats de *M. tuberculosis* RIF-résistants [6]. c'est le cas dans notre étude. Les mutations aux positions 531, 526 et 516 sont les mutations les plus fréquentes.

conclusion

La prévalence croissante des souches de complexe *Mycobacterium tuberculosis* résistantes à un ou plusieurs antituberculeux de première ligne impose une surveillance épidémiologique régulière afin de limiter la diffusion de ces souches dans la population générale.