

## CLINIQUE/CLINICS



## Profils de résistance aux médicaments antituberculeux chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire résistante à la rifampicine à Yaoundé, Cameroun

### Patterns of resistance to anti-tuberculosis drugs among patients with rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis in Yaoundé, Cameroon

Alain KUABAN, Jurgen NOESKE\*, Christopher KUABAN

**RÉSUMÉ** **Introduction.** Le dépistage de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TBP-MR) en utilisant la résistance à la rifampicine obtenue par le test Xpert MTB/RIF comme marqueur de substitution de cette forme de tuberculose risque de conduire à un traitement sous-optimal si sa résistance aux autres médicaments du régime thérapeutique n'est pas déterminée. L'objectif de cette étude était d'analyser les profils de résistance aux médicaments antituberculeux chez les patients atteints de la tuberculose pulmonaire résistante à la rifampicine (TBP-RR) traités par le régime thérapeutique standardisé de 9 à 11 mois à Yaoundé, Cameroun.

**Matériel et méthode.** Il s'agissait d'une étude transversale rétrospective des résultats des tests de sensibilité aux médicaments antituberculeux de patients atteints de TBP-RR traités par le régime thérapeutique standardisé de 9 à 11 mois au centre spécialisé de traitement de la TBP-MR de l'Hôpital Jamot de Yaoundé entre 2013 et 2022.

**Résultats.** Au total, 322 patients atteints de TBP-RR ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 281 (87,3 %) étaient résistants à au moins un des médicaments testés. Le profil de résistance était de 43,2 % pour un seul médicament, 41,6 % pour deux médicaments et 2,5 % pour trois médicaments ou plus. La résistance à l'isoniazide était la plus fréquente (87,3 %), suivie de l'éthambutol (42,2 %), des fluoroquinolones (3,4 %) et de l'amikacine (1,9 %).

**Discussion - Conclusion.** La majorité des patients TBP-RR à Yaoundé avait une TBP-MR, et la TB pré-ultrarésistante était rare. Malgré cela, la stratégie de recherche de cas de résistance aux médicaments basée sur GeneXpert (qui identifie uniquement celle à la rifampicine) peut conduire à l'initiation d'un traitement sous-optimal pour une proportion non négligeable de patients dans notre milieu. Cela pourrait conduire à une amplification de la résistance et à la transmission de souches avec une résistance de plus en plus avancée au sein de la communauté. Nous recommandons que le Programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT) du Cameroun adopte et généralise rapidement le nouveau régime thérapeutique court recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé, compte tenu de la non-disponibilité des tests rapides dans notre pays permettant de détecter la résistance aux différents médicaments utilisés dans le régime standardisé de 9 à 11 mois.

**Mots clés:** Tuberculose, Antituberculeux, Résistance, Rifampicine, Cameroun, Afrique subsaharienne

**ABSTRACT** **Introduction.** Screening for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-PTB) by using the Xpert MTB/RIF test to detect rifampicin resistance as a surrogate marker for this form of tuberculosis may lead to suboptimal treatment if resistance to other drugs in the treatment regimen is not also determined. The objective of this study was to analyze the patterns of drug resistance to anti-tuberculosis drugs in patients with rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis (RR-PTB) who were treated with the standardized 9-11-month regimen in Yaoundé, Cameroon.

**Materials and methods.** This retrospective, cross-sectional study examined the results of anti-tuberculosis drug susceptibility tests in RR-PTB patients who received the standardized 9-11-month treatment regimen at the specialized MDR-PTB treatment center of the Jamot Hospital in Yaoundé from 2013 to 2022.

**Results.** A total of 322 RR-PTB patients were included in the study. Of these, 281 (87.3%) were resistant to at least one of the tested drugs. The pattern of resistance was 43.2% for one drug, 41.6% for two drugs, and 2.5% for three or more drugs. Resistance to isoniazid was the most common (87.3%), followed by ethambutol (42.2%), fluoroquinolones (3.4%), and amikacin (1.9%).

**Discussion - Conclusion.** The majority of RR-PTB patients in Yaoundé had MDR-PTB, and pre-extensively drug-resistant TB was rare. However, the GeneXpert-based strategy for identifying drug-resistant cases (which detects only rifampicin resistance) could lead to the initiation of suboptimal treatment for a non-negligible proportion of patients in our setting. This could result in the amplification of resistance and the transmission of increasingly resistant strains within the community. We recommend that the National Tuberculosis Control Program (NTCP) of Cameroon should adopt and rapidly roll out the new short-course treatment regimen recommended by the World Health Organization given the lack of rapid tests in our country capable of detecting resistance to the various drugs used in the standard 9-11-month regimen.

**Keywords:** Tuberculosis, Antituberculosis drug, Resistance, Rifampicin, Cameroon, Sub-Saharan Africa

## Introduction

La tuberculose pulmonaire (PTB) est la première cause de décès due à un agent infectieux unique dans le monde, se classant au-dessus de l'infection du virus de l'immunodéficience humaine/syndrome d'immunodéficience acquise (VIH/sida) [13].

Malgré les efforts considérables déployés, son contrôle est en partie entravé par la TBP résistante aux médicaments, en particulier sa forme multirésistante (TBP-MR). Cette forme est définie comme une TBP résistante à, au moins, la rifampicine (R) et l'isoniazide (H). Ces deux médicaments sont les moins chers, les mieux tolérés et les plus efficaces pour le traitement de la TBP sensible aux médicaments [15].

Parallèlement, il a été démontré que la grande majorité des patients porteurs de souches de TBP résistantes à la R (TBP-RR) ont un pronostic aussi défavorable que les cas de TBP-MR lorsqu'ils sont traités uniquement avec des antituberculeux de première ligne [4,8]. Pour cette raison, les patients atteints de TBP-RR sont désormais traités comme les cas de TBP-MR.

La disponibilité au Cameroun du test Xpert MTB/RIF (Cepheid Sunnyvale, CA, USA), qui détecte non seulement *Mycobacterium tuberculosis* dans les échantillons mais aussi sa résistance à la rifampicine, permet de dépister rapidement les cas suspects de TBP ayant une résistance à la rifampicine et de les traiter immédiatement avec le régime thérapeutique de la TBP-MR si cela est indiqué. Ce régime comprend des antituberculeux de première et de deuxième ligne.

Bien que cela puisse être considéré comme un progrès important, il convient de reconnaître que l'utilisation du seul test Xpert MTB/RIF pour identifier les patients à traiter par le régime standardisé court de 9 à 11 mois de la TBP-MR, peut contribuer à des pratiques de traitement sous-optimales. Cela peut résulter du fait que ce traitement n'est pas entièrement guidé par des résultats confirmés par des tests de sensibilité aux médicaments (TSM) en laboratoire pour tous les médicaments inclus. L'absence de résultats de TSM pour ces patients au début du traitement peut donc conduire à un risque de résistance non identifiée aux médicaments, à ceux de première ligne, mais aussi de deuxième ligne. D'autant plus qu'il est aujourd'hui signalé qu'une résistance aux médicaments nouveaux et réutilisés est en train d'émerger [9,10-12].

La connaissance des profils de résistance aux médicaments chez les patients atteints de TBP-RR

## Introduction

Pulmonary tuberculosis (PTB) is the leading cause of death from a single infectious agent worldwide, surpassing the human immunodeficiency virus infection/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) [13].

Despite the considerable efforts deployed, its control is in part hampered by drug-resistant PTB, particularly multidrug-resistant (MDR-PTB). This form is defined as PTB that is resistant to at least rifampicin (R) and isoniazid (H). These two drugs are the most effective, least expensive, and best tolerated for treating drug-susceptible PTB [15]. However, it has been demonstrated that the vast majority of patients with strains of R-resistant PTB (RR-PTB) have a similar poor prognosis as MDR-PTB cases when treated solely with first-line anti-TB drugs [4,8]. For this reason, patients with RR-PTB are now treated as MDR-PTB cases. The availability of the Xpert MTB/RIF test (Cepheid, Sunnyvale, CA) in Cameroon, which not only detects *Mycobacterium tuberculosis* in specimens but also its resistance to rifampicin, allows for the rapid screening of suspected cases of rifampicin-resistant PTB and the immediate treatment with the MDR-PTB regimen if indicated. This regimen comprises first- and second-line anti-TB drugs.

While this can be considered a significant step forward, it has to be acknowledged that the use of the Xpert MTB/RIF test alone to identify patients to be treated with the 9-11-month standardized MDR-PTB treatment could result in suboptimal treatment practices. This may be due to the fact that the treatment is not entirely guided by laboratory-confirmed drug susceptibility test (DST) results for all included drugs. The absence of DST results for these patients at the start of treatment may lead to unidentified drug resistance to both first- and second-line drugs. This is even more true nowadays given that resistance to both new and reused drugs is now reported to be emerging [9,10-12].

Knowledge of the patterns of drug resistance in RR-PTB patients is therefore essential in our setting to guide management and reduce the risk of further resistance. This study analyzed the patterns of drug resistance to anti-tuberculosis drugs observed in RR-PTB patients who received the standardized 9-11-month treatment regimen for MDR-PTB in Yaounde, Cameroon.

dans notre contexte est donc essentielle pour guider leur prise en charge et réduire le risque de résistance supplémentaire.

L'objectif de cette étude était d'analyser les profils de résistance aux médicaments antituberculeux observés chez les patients atteints de TBP-RR recevant le régime de traitement standardisé de 9 à 11 mois contre la TBP-MR à Yaoundé, au Cameroun.

## Matériel et méthode

L'étude a été menée dans le centre spécialisé de traitement de la TBP-MR de l'Hôpital Jamot de Yaoundé (HJY), seule structure de référence pour Yaoundé et ses environs.

Dans ce centre, conformément aux directives du Programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT) du Cameroun [5] et des recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) [15], tous les patients atteints de tuberculose pulmonaire (TBP) antérieurement traités, ainsi que les contacts de patients atteints de tuberculose multirésistante/résistantes à la R (TBP-MR/RR) présentant des symptômes évocateurs de TBP, soumettent deux échantillons de crachats sur deux jours consécutifs au Laboratoire national de référence de la tuberculose du Centre Pasteur du Cameroun à Yaoundé pour examen microscopique à la recherche de bacilles acido-alcool-résistants.

Les échantillons sont également examinés par le test Xpert MTB/RIF pour évaluer s'ils contiennent des souches de *M. tuberculosis* résistantes ou non à la rifampicine. Les résultats des patients sont immédiatement communiqués au centre spécialisé pour une prise en charge thérapeutique appropriée. Le reste des crachats reçus au laboratoire de référence pour chacun des patients présentant une résistance à la rifampicine au test Xpert MTB/RIF est mis en culture en milieu liquide.

La culture et les tests de sensibilité aux médicaments antituberculeux sur milieux liquides ont été réalisés à l'aide de BD BACTEC MGIT 960 (BD Diagnostics; Sparks USA). Les tubes BACTEC MGIT de 7 ml avec le kit de supplémentation MGIT, ainsi que les flacons combinés PANTA et OADC ont été utilisés pour la culture, et le kit BACTEC MGIT SIRE pour le test de sensibilité aux antituberculeux de première ligne.

Un TSM de première ligne et de certains médicaments de deuxième ligne des souches de *M. tuberculosis* isolées des cultures a été réalisé

## Materials and methods

This study was conducted at the specialized MDR-PTB treatment center of the Jamot Hospital in Yaounde (JHY), the sole referral facility for Yaounde and the surrounding area.

In this center and in accordance with the guidelines of the National Tuberculosis Control Program (NTCP) of Cameroon [5] and the recommendations of the World Health Organization (WHO) [15], all patients with previously treated pulmonary tuberculosis (PTB), as well as contacts of multidrug-resistant/rifampicin resistant PTB (MDR/RR-PTB) patients presenting with symptoms suggestive of PTB, submit two sputum specimens on two consecutive days for microscopic examination in search of acid fast bacilli at the National Tuberculosis Reference Laboratory at the Centre Pasteur du Cameroun in Yaoundé.

The specimens are also tested using the Xpert MTB/RIF test to determine if they contain *M. tuberculosis* strains that are resistant or not to rifampicin. Patients' results are immediately communicated to the specialized center for appropriate therapeutic management. The remaining sputum specimens received at the reference laboratory from patients with rifampicin resistance on the Xpert MTB/RIF test are cultured in liquid media. Culture and drug susceptibility testing for antituberculosis drugs in liquid media were performed using BD BACTEC MGIT 960 (BD Diagnostics; Sparks, USA). BACTEC MGIT 7ml tubes with the MGIT supplementation kit, and the combined PANTA and OADC vials were used for culture, and the BACTEC MGIT SIRE kit was used for first-line antituberculosis drug susceptibility testing.

A DST for first-line and certain second-line drugs on *M. tuberculosis* strains isolated from cultures was performed using the MTBDR plus Genotype Version 2 Strip Hybridization Assay (Bruker, Nehren, Germany) and one of the conventional phenotypic drug susceptibility test

à l'aide du test par hybridation sur bandelettes (LPA) Génotype MTBDR plus version 2 (Bruker; Nehren, Allemagne) et un des tests conventionnels de sensibilité phénotypique aux médicaments par la méthode de proportion indirecte, décrite par Canetti *et al.* [6], et/ou du *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (BD BACTEC MIGIT 960).

Les concentrations critiques de l'OMS, telles que recommandées dans le Module 3 de son manuel opérationnel sur la tuberculose [16], ont été utilisées pour les tests de sensibilité aux antituberculeux.

Les médicaments actuellement testés dans le laboratoire de référence comprennent des médicaments de première ligne: R, H et éthambutol (E); ils comprennent aussi des médicaments de deuxième ligne: quinolones (ofloxacine, moxifloxacine (Mfx)) et aminosides (amikacine, kanamycine). Les résultats de la culture et du TSM sont communiqués au centre de traitement spécialisé où ils sont enregistrés dans le registre de traitement de la TBP-MR et sur la fiche de traitement de chaque patient.

Jusqu'en 2022, tous les patients atteints de TBP-MR/RR étaient traités par un traitement standardisé de 9 à 11 mois, comprenant une phase intensive de 4 à 6 mois avec administration quotidienne de: Mfx, amikacine (Am), prothionamide (Pto), clofazimine (Cfz), H à haute dose (Hh), E et pyrazinamide (Z) [4-6Am-Mfx-Pto-Cfz-Hh-E-Z]. Cette phase était suivie d'une phase supplémentaire de cinq mois comprenant Mfx-Cfz-E-Z, également administrée quotidiennement. En 2023, le régime a été modifié par le remplacement de l'Am par la bédaquiline (Bdq), administrée pendant les 6 premiers mois du traitement (4-6 Bdq (6)-Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Pto/5 Mfx-Cfz-Z-E). L'étude était transversale et rétrospective, incluant tous les patients de 15 ans et plus, atteints de TBP-RR et mis sous traitement au centre spécialisé de traitement de la TBP-MR de l'HJY de janvier 2013 à décembre 2022. Les patients dont les dossiers étaient incomplets ont été exclus de l'étude. Ceux dont les tests Xpert MTB/RIF avaient montré une souche de *M. tuberculosis* résistante à la rifampicine, mais dont les cultures n'avaient révélé aucune croissance ou avaient été contaminées, ont également été exclus.

Tous les patients éligibles atteints de TBP-RR ayant été mis sous traitement pendant la période d'étude ont été identifiés à l'aide du registre de traitement de la TBP-MR et de leurs fiches de traitement. Pour chaque patient, les informations suivantes ont été extraites de ces documents et

using the indirect proportion method described by Canetti *et al.* [6] and/or the *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (BD BACTEC MGIT 960). The WHO critical concentrations recommended in Module 3 of its Operational Manual on Tuberculosis [16] were used for the antituberculosis drug susceptibility tests.

The drugs currently tested in the reference laboratory include the following first-line drugs: R, H, and ethambutol (E), as well as second-line drugs: quinolones (ofloxacin and moxifloxacin) and aminoglycosides (amikacin and kanamycin). Culture and DST results are reported to the specialized treatment center, where they are recorded in the MDR-PTB treatment register and on each patient's treatment record.

Up until 2022, all patients with MDR/RR-PTB received a standardized 9-11-month treatment. This regimen included a 4-6-month intensive phase with the daily administration of the following drugs: Moxifloxacin (Mfx), amikacin (Am), prothionamide (Pto), clofazimine (Cfz), high-dose H (Hh), E, and pyrazinamide (Z) [4-6Am-Mfx-Pto-Cfz-Hh-E-Z]. This phase was followed by an additional five-month phase comprising Mfx, Cfz, E, and Z, also administered daily. In 2023, the regimen was modified by replacing Am with bedaquiline (Bdq), administered during the first six months of treatment (4-6 Bdq-Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Pto/5 Mfx-Cfz-Z-E).

This was a retrospective cross-sectional study, including all patients aged 15 years and older with RR-PTB who were put on treatment at the specialized MDR-PTB treatment center of the JHY from January 2013 to December 2022. Patients with incomplete records were excluded from the study. Those whose Xpert MTB/RIF tests showed a rifampicin-resistant strain of *M. tuberculosis* but whose cultures were contaminated or showed no growth were also excluded.

All eligible RR-PTB patients who initiated treatment during the study period were identified using the MDR-PTB treatment register and their treatment records. For each patient, the following information was extracted from these documents for each patient and recorded on a pre-prepared data collection form: registration number, age, sex, patient category based on prior anti-TB treatment history (relapse, treatment failure, retreatment failure, return after loss to follow-up, or contact with a known case of MDR/RR-PTB), and HIV status.

The results of the drug susceptibility test for each patient included were also extracted and recorded.

enregistrées sur une fiche de collecte de données préétablie: numéro d'enregistrement, âge, sexe, catégorie du patient selon son antécédent de traitement antituberculeux antérieur (rechute, échec thérapeutique, échec de retraitement, retour après perte de suivi, contact avec un cas connu de TBP-MR/RR) et statut VIH.

Les résultats du test de sensibilité aux différents antituberculeux de chaque patient inclus ont également été extraits et enregistrés. Le profil de résistance de ces patients a été en outre catégorisé selon les définitions suivantes [15]:

- patient atteint de TBP-MR: défini comme un patient dont l'isolat de crachat en culture était positif pour *M. tuberculosis* et dont la résistance *in vitro* à au moins la H et la R a été établie;
- patient atteint de tuberculose pré-ultrarésistante aux médicaments (TB pré-UR): défini comme un patient ayant une souche de TBP-MR résistante aux fluoroquinolones (ofloxacine ou Mfx);
- patient atteint de tuberculose ultra-résistante aux médicaments (TB-UR): défini comme un patient hébergeant des souches qui satisfont à la définition de la TBP-MR/RR, et qui sont également résistantes aux fluoroquinolones et à au moins un médicament supplémentaire du groupe A.

Les données ont été saisies en double sur ordinateur à l'aide du logiciel *EpiData Entry Client* version 4.6.0.6. Les discordances ont été identifiées et résolues par vérification du dossier papier original. L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel *EpiData Analysis* version 3.3.0. Des analyses descriptives ont été effectuées pour les variables démographiques, cliniques et de laboratoire, et présentées sous forme de moyenne avec écart-type (ET), de nombres et/ou pourcentages. L'étude a été approuvée par le Comité d'éthique institutionnel (CEI) de la Faculté de médecine et des sciences biomédicales de l'université de Yaoundé 1 (Réf N°: 1264/UY1/FMSB/VDRC/DAASR/CSD). S'agissant d'une étude rétrospective, le consentement éclairé des participants n'a pas pu être obtenu. Les informations des patients ont été anonymisées et dépersonnalisées avant l'analyse. L'autorisation administrative pour mener l'étude au Centre spécialisé de traitement de la tuberculose multirésistante de l'HJY a été obtenue de l'administration de l'hôpital (Réf. N°: 444/L/MINSANTE/SG/DHJY/mm). L'étude a été menée conformément à la Déclaration d'Hel-

The pattern of resistance of these patients were further categorized according to the following definitions [15]:

- Patient with MDR-PTB: defined as a patient whose sputum culture isolate is positive for *M. tuberculosis* and whose *in vitro* resistance to at least H and R is established.
- A patient with pre-extensively drug-resistant tuberculosis (pre-XDR-PTB): defined as a patient with a MDR-PTB strain that is resistant to fluoroquinolones (ofloxacin or Mfx).
- Patient with extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-PTB): defined as a patient harbouring strains that meet the definition of MDR/RR-PTB and are also resistant to fluoroquinolones and at least one additional Group A drug.

Data were double-entered into a computer using EpiData Entry Client software (version 4.6.0.6). Discordances were identified and resolved by verification of the original paper records. Data analysis was performed using the EpiData Analysis software, version 3.3.0. Descriptive analyses were done for demographic, clinical, and laboratory variables and presented as means with standard deviations (SD), counts, and/or percentages.

The study was approved by the Institutional Review Board (IRB) of the Faculty of Medicine and Biomedical Sciences of The University of Yaounde 1 (reference no. 1264/UY1/FMSB/VDRC/DAASR/ CSD). As this was a retrospective study, informed consent from participants could not be obtained. Patient information was anonymized and depersonalized prior to analysis. Administrative authorization to carry out the study at the Specialized Treatment Centre for multidrug-resistant tuberculosis was obtained for the administration of the (Ref. No.: 444/L/MINSANTE/SG/DHJY/MM). The study was carried out in accordance with the 2013 revision of the Declaration of Helsinki.

## Résultats

Un total de 351 patients atteints de TBP-RR a été mis sous traitement au centre spécialisé de la TBP-MR de l'HJY au cours de la période d'étude. Parmi eux, 29 (8,3 %) ont été exclus de l'étude en raison de dossiers incomplets, incluant l'absence de résultats de tests de sensibilité aux médicaments due à l'absence de croissance de *M. tuberculosis* en culture ou à des cultures contaminées. Cependant, aucune différence statistique significative n'a été observée en ce qui concerne l'âge, le sexe et le statut VIH entre les patients exclus et les 322 patients retenus dans l'étude.

Sur ces 322 patients, on dénombrait 198 (61,5 %) hommes et 124 (38,5 %) femmes, avec un âge moyen de  $36,2 \pm 12,7$  ans (intervalle: 15-81 ans). Cent un d'entre eux (31,4 %) étaient séropositifs au VIH, et la majorité (258, soit 80,1 %) avait déjà antérieurement été traitée pour la tuberculose. Le Tableau I résume les caractéristiques générales des 322 patients inclus dans l'étude.

Parmi les 322 patients atteints de TBP-RR étudiés, 41 (12,7 %) étaient sensibles à tous les antituberculeux testés, à l'exception de la R. La résistance à un ou plusieurs médicaments a été observée chez 281 patients (87,3 %). Celle à la H était relevée chez la totalité des 281 (100 %) patients TBP-RR présentant une résistance supplémentaire, suivie par l'E chez 136 (48,4 %) de ces patients. La résistance à la H seule a été observée chez 139 (43,2 %) des 322 patients TBP-RR inclus et était associée à une résistance à d'autres médicaments testés chez les 183 cas restants (56,8 %). Les profils des résistances aux antituberculeux testés sont présentés dans le Tableau II.

Sur les 281 patients TBP-RR ayant une résistance à au moins un médicament, la résistance à un seul médicament était observée chez 139 (49,6 %) d'entre eux, à deux médicaments chez 134 (47,6 %) et à trois médicaments ou plus chez 8 (2,9 %). La résistance à la H était toujours présente lorsqu'il y avait une résistance à un autre médicament.

Le Tableau III présente la répartition des 322 patients atteints de TBP-RR présentant une résistance à au moins un des médicaments testés, selon leur classe de profils de résistance.

La proportion de patients présentant uniquement des souches de TBP-MR était de 83,9 % alors que celle de TBP pré-UR n'était que de 3,4 %.

## Results

A total of 351 RR-PTB patients were enrolled on treatment at the Specialized center for MDR-PTB of the JHY during the study period. Of these patients, 29 (8.3%) were excluded due to incomplete records, including the absence of drug susceptibility test results caused by the absence of *M. tuberculosis* growth in culture or contaminated cultures. However, no statistically significant differences were observed in terms of age, sex, or HIV status between the excluded patients and the 322 patients included in the study.

Of these 322 patients, 198 (61.5%) were male and 124 (38.5%) were female, with a mean age of  $36.2 \pm 12.7$  years (range 15–81 years). One hundred and one of them (31.4%) were HIV-positive, and the majority (258 patients, 80.1%) had previously been treated for tuberculosis. Table I summarizes the general characteristics of the 322 patients included in the study.

Among the 322 RR-PTB patients studied, 41 (12.7%) were susceptible to all of the antituberculosis drugs that were tested, except for R. Resistance to one or more drugs was observed in 281 patients (87.3%). All the 281 RR-PTB patients with additional resistance were found to be resistant to H, followed by E in 136 (48.4%) of these patients. Resistance to H alone was observed in 139 (43.2%) of the 322 RR-PTB patients included and was associated with resistance to the other tested drugs in the remaining 183 cases (56.8%). The patterns of resistance to the tested antituberculosis drugs are presented in Table II.

Of the 281 RR-PTB patients with resistance to at least one drug, 139 (49.6%) were resistant to a single drug, 134 (47.6%) were resistant to two drugs, and eight (2.9%) were resistant to three or more drugs. Resistance to H was always present when resistance to another drug was present.

Table III presents the distribution of the 322 RRPTB patients who were resistant to at least one of the tested drugs according to their class of drug resistance pattern.

The proportion of patients with solely MDR-PTB strains was 83.9%, whereas the proportion with pre-XDR-PTB was only 3.4%.

Profils de résistance aux médicaments antituberculeux chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire résistante à la rifampicine à Yaoundé, Cameroun  
Patterns of resistance to anti-tuberculosis drugs among patients with rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis in Yaoundé, Cameroon

**Tableau I: Caractéristiques générales de la population d'étude**  
**Table I: General characteristics of the study population**

Caractéristiques / Characteristics	Nombre (N = 322) / Number (N = 322)	% / %
<b>Âge (en années) / Age (in years)</b>		
moyenne ± écart type / mean ± standard deviation	36,2 ± 12,7	
intervalle / range	15-81	
<b>Sexe / Gender</b>		
homme / male	198	61,5
femme / female	124	38,5
<b>Statut VIH / HIV status</b>		
positif / positive	101	31,4
négatif / negative	221	68,6
<b>Catégorie de traitement anti-TBP antérieur / Category of previous PTB treatment</b>		
échec du traitement de première ligne (TPL) / failure of first-line treatment (FLT)	121	37,6
rechute après TPL pour les nouveaux cas / relapse after FLT for new cases	110	34,2
retour après abandon du TPL pour les nouveaux cas / return after discontinuation of FLT for new cases	27	8,4
nouveau cas de TBP en contact avec un cas connu de TBP-MR/RR / new PTB case in contact with a known case of MDR/RR-PTB	49	15,2
autres / other	15	4,7

**Tableau II: Profils de résistance aux autres antituberculeux chez 281 patients atteints de TBP-RR à Yaoundé, Cameroun**

**Table II: Resistance profiles to other antituberculosis drugs among 281 RR-PTB patients in Yaoundé, Cameroon**

Résistant au(x) médicament(s) / Resistant to the drug(s)	Population d'étude (n) / Study population (n)	% de la population résistante (n = 281) / % of the resistant population (n = 281)
<b>Un médicament / One medication</b>		
H / H	139	43,2
<b>Deux médicaments / Two medications</b>		
HE / HE	128	39,6
HFq / HFq	5	1,6
HKm / HKm	1	0,3
Total / Total	134	41,6
<b>Trois médicaments / Three medications</b>		
HEFq / HEFq	3	0,9
HEKm / HEKm	2	0,6
Total / Total	5	1,6
<b>Quatre médicaments / Four medications</b>		
HEKmFq /	3	0,9
Au moins un médicament / At least one medication	281	87,3

H = isoniazide ; E = éthambutol ; Fq = fluoroquinolones ; Km = kanamycine

H = isoniazid ; E = ethambutol ; Fq = fluoroquinolones ; Km = kanamycin

Tableau III : Répartition de 322 patients atteints de TBP-RR par classe de profils de résistance aux antituberculeux  
Table III: Distribution of 322 RR-PTB patients by class of antituberculosis drug resistance profiles

Profil de résistance aux médicaments / Drug resistance profile	Patients TBP-RR (n = 322) / RR-PTB patients (n = 322)	% / %
Résistance à la R uniquement / Resistance to R only	41	12,7
Multirésistance aux médicaments / Multidrug resistance	270	83,9
Pré-ultrarésistance aux médicaments / Pre-extreme drug resistance	11	3,4
<b>Total / Total</b>	<b>322</b>	<b>100,0</b>

## Discussion

À notre connaissance, cette étude est la première à examiner les profils de résistance aux antituberculeux de première et de deuxième lignes chez des patients atteints de tuberculose résistante à la R au Cameroun.

Chez ces patients, le taux global de résistance à au moins un des antituberculeux testés dans cette étude était de 87,3 %. Ce taux concorde avec des résultats similaires observés en Sierra Leone et en Ouganda [1,2]. Ce taux global élevé de résistance aux médicaments pourrait s'expliquer par le fait que la plupart des patients atteints de TBP-RR inclus dans notre étude (84,5 %) avait des antécédents de traitement antituberculeux antérieur. Le nombre de cas résistants à la seule R était de 41. La monorésistance à la R est très rare et ces cas justifieraient une analyse complémentaire des dossiers cliniques de ces patients.

La majorité des patients atteints de TBP-RR (281, soit 87,3 %) était résistante à au moins un des médicaments testés, la H étant le plus fréquemment concernée, suivie de l'E (48,4 %). Les taux élevés de résistance à la H et à l'E observés chez les patients atteints de TBP-RR dans cette étude remettent en question la pertinence de leur inclusion dans le régime entièrement oral de 9 à 11 mois pour les personnes atteintes de TBP-MR/RR, régime encore utilisé au Cameroun pour une grande partie de ces patients. Il est désormais établi que des mutations au niveau du promoteur *inhA* ou des mutations dans les régions *inhA* et *KatG* de *M. tuberculosis* confèrent une résistance à la H. La résistance est considérée de faible niveau lorsque seules des mutations *inhA* sont présentes, et de haut niveau lorsque des mutations dans le gène *KatG* seul ou des mutations combinées dans les régions du promoteur *inhA* et de *KatG* sont observées. Il est également connu que les mutations au niveau du promoteur *inhA* sont associées à une résistance à l'éthionamide et à la prothionamide. Cette dernière est incluse dans le régime entièrement oral de 9 mois. Actuellement au Cameroun, ces mutations ne peuvent pas être déterminées.

## Discussion

To our knowledge, this is the first study to examine resistance profiles to first- and second-line antituberculosis drugs in patients with drug-resistant tuberculosis in Cameroon.

The overall rate of resistance to at least one of the tested anti-tuberculosis drugs among these patients was 87.3%. This rate is consistent with similar results observed in Sierra Leone and Uganda [1,2]. The overall high rate of drug resistance can be explained by the fact that most RR-PTB patients included in our study (84.5%) had a history of prior anti-tuberculosis treatment. Forty-one cases were resistant to R alone. Monoresistance to R is quite rare and these cases require further analysis of the patients' clinical records.

Most patients with RR-PTB (281 patients, or 87.3%) were resistant to at least one of the tested drugs, with H being the most frequently drug concerned, followed by E (48.4%). The high rates of resistance to H and E in RR-PTB patients call into question the appropriateness of including them in the 9-11-month all-oral regimen for people with MDR/RR-PTB, a regimen still used in Cameroon for a large proportion of these patients. It is now established that mutations in the *inhA* promoter or in the *inhA* and *KatG* regions of *M. tuberculosis* confer resistance to H. The resistance is considered low-level when only *inhA* mutations are present and high-level when mutations are observed in either the *KatG* gene alone or in combination with mutations in the *inhA* promoter and *KatG* regions. It is also known that mutations in the *inhA* promoter are associated with resistance to ethionamide and prothionamide. Prothionamide is included in the 9-month all-oral regimen. Currently, these mutations cannot be detected in Cameroon. Consequently, the presence of mutations of the *inhA* promoter and of *KatG* suggests that high-dose H and thionamides may be ineffective and that the 9-11-month all-oral regimen may be unsuitable for all patients with MDR/RR-PTB [15]. However, it has been proposed that, in the

En conséquence, la présence de mutations du promoteur *inhA* et de *KatG* suggère que la H à forte dose et les thionamides pourraient ne pas être efficaces, et que le régime entièrement oral de 9 à 11 mois pourrait ne pas être utile pour tous les patients atteints de TBP-MR/RR [15]. Il a été proposé cependant qu'en l'absence d'informations sur les profils de mutation pour un patient donné dans des pays comme le Cameroun, la décision de traiter un malade avec ce régime peut être éclairée par la fréquence de l'occurrence concomitante des deux mutations obtenues à partir de la surveillance de la résistance aux médicaments [14]. Malheureusement, notre pays, comme de nombreux pays à revenu faible et intermédiaire, ne dispose pas actuellement de tels systèmes de surveillance permettant d'avoir les informations sur ces mutations.

La résistance aux deux médicaments de deuxième ligne testés dans cette étude était faible. Une résistance aux fluoroquinolones a été observée chez 11 (3,9%) des 281 patients atteints de TBP-RR présentant une résistance à au moins un des médicaments testés. Ce taux est inférieur au taux de 7% rapporté par Rao *et al.* [17] au Pakistan. Comme aucune donnée n'est disponible à ce jour concernant la sensibilité de la TBP-RR aux quinolones au Cameroun, ce résultat revêt une grande importance. En effet, le taux de résistance aux quinolones observé dans cette étude, bien que faible, devrait être considéré comme un signal d'alarme pour le traitement de ce groupe de patients atteints de tuberculose, car il peut conduire à des cas de pré-ultra-résistance aux médicaments. La situation actuelle pourrait éventuellement s'aggraver car les quinolones ont un potentiel au Cameroun pour être utilisés à la fois sur une base auto-administrée et sur ordonnance dans le traitement de maladies infectieuses autres que la tuberculose. Les mises en garde contre l'utilisation abusive de ce médicament majeur de deuxième ligne sont d'une importance capitale, car des taux plus élevés de résistance aux quinolones menaceraient l'efficacité des régimes entièrement oraux plus courts recommandés actuellement par l'OMS pour le traitement de la TBP-MR/RR [15]. La majorité (83,9%) des 322 patients atteints de TBP-RR inclus dans cette étude présentait une TBP-MR. Nos résultats confirment clairement que dans notre milieu, la résistance à la R peut servir de marqueur de substitution pour la TBP-MR. Cependant, il convient de noter que cette avancée majeure qui utilise le test Xpert MTB/RIF seul pour identifier les patients à traiter par le régime la TBP-MR de 9 à 11 mois, peut contribuer

absence of information on mutation patterns for a given patient in countries such as Cameroon, the decision to treat a patient with this regimen can be informed by the frequency with which both mutations occur concurrently, as obtained from drug resistance surveillance [14]. Unfortunately, like many low- and middle-income countries, our country does not currently have surveillance systems in place to provide information on these mutations.

Resistance to the two second-line drugs tested in this study was low. Resistance to fluoroquinolones was observed in 11 (3.9%) of the 281 RR-PTB patients who were resistant to at least one of the drugs tested. This rate is lower than the 7% rate reported by Rao *et al.* in Pakistan [17]. Since no data are currently available regarding RR-PTB susceptibility to quinolones in Cameroon, this finding is significant. The rate of quinolone resistance observed in this study, though low, should be considered a warning sign for treating this group of patients with tuberculosis, as it could lead to cases of extensive drug resistance. The current situation could eventually worsen because quinolones can be used in Cameroon both on a self-administered basis and by prescription for the treatment of infectious diseases other than tuberculosis. It is of paramount importance to issue warnings against the misuse of this major second-line drug, as higher rates of quinolone resistance would threaten the efficacy of the shorter, fully oral regimens currently recommended by the WHO for treating MDR/RR-PTB [15].

The majority (83.9%) of the 322 RR-PTB patients included in this study had MDR-PTB. Our results clearly confirm that, in our setting, resistance to R can serve as a surrogate marker for MDR-PTB. However, this major advancement which uses the Xpert MTB/RIF test alone to identify patients to be treated with the 9-11-month MDR-PTB regimen, may contribute to suboptimal care practices because their treatment is not guided by susceptibility test results for all drugs included in the regimen. In this study, 11 (3.9%) of the 281 RR-PTB patients resistant to at least one tested drug had pre-extensively resistant TB, and three (1.1%) had additional resistance to an aminoglycoside. This finding from our study has several important implications:

Firstly, there is a high risk that the currently prevailing standardized 9-11-month regimen for the treatment of multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-PTB) patients in Cameroon is inadequate as it may not contain as recommended by the WHO, at least four drugs

à des pratiques de soins sous-optimales, car leur traitement n'est pas guidé par des résultats de tests de sensibilité pour tous les médicaments inclus dans ce régime thérapeutique. Dans cette étude, 11 (3,9 %) des 281 patients atteints de TBP-RR résistants à au moins un médicament testé présentaient une tuberculose pré-ultrarésistante aux médicaments et 3 (1,1 %) avaient en outre une résistance à un aminoside. Cette découverte de notre étude a plusieurs implications importantes : premièrement, il existe un risque élevé que le régime standardisé de 9 à 11 mois actuellement en vigueur pour le traitement des patients atteints de TBP-MR/RR au Cameroun soit inadéquat, car il pourrait ne pas contenir, comme le recommande l'OMS, au moins quatre médicaments susceptibles d'être efficaces lorsqu'ils sont prescrits, par exemple, à un patient atteint de TBP pré-UR [16] ; deuxièmement, si le régime de traitement est sous-optimal, les chances de guérison peuvent être réduites et une amplification de la résistance aux médicaments peut se produire, de sorte qu'une souche de TBP pré-UR peut devenir une souche de TBP-UR. Cela peut à son tour être transmis à d'autres personnes au sein de la famille du malade et de la communauté.

Il est donc nécessaire que tous les patients à risque d'avoir une tuberculose active due à une souche résistante aux médicaments, bénéficient d'un test rapide de sensibilité à la R et, en cas de résistance à la R, de sensibilité à la H, l'E, fluoroquinolones, et autres médicaments de deuxième ligne lors de l'évaluation initiale. Cela permettra un ajustement rapide de leur traitement.

Bien entendu, cela nécessitera un investissement plus important pour le renforcement des capacités de laboratoire afin de répondre aux besoins des patients tuberculeux et des cliniciens. Au cas où ce renforcement se révélerait impossible, il faudrait que le PNLT remplace rapidement le régime actuel de 9 à 11 mois pour le traitement de la TBP-MR/RR par le nouveau régime court recommandé par l'OMS [15]. Ce nouveau régime est composé des nouveaux médicaments antituberculeux tels que la Bdq, le prétéomanide et le linézolide avec ou sans Mfx auxquels les patients atteints de TBP-MR/RR n'ont pas encore pour la plupart été antérieurement exposés.

Notre étude peut avoir certaines limites. Premièrement, pendant la période qu'elle couvre, la définition de la TB-UR recommandée par l'OMS a changé pour devenir «la tuberculose causée par des souches de *M. tuberculosis* qui répondent à la définition de la TBP-MR/RR et

that are likely to be effective when prescribed for example to a patient with pre-extensively drug-resistant tuberculosis (pre-XDR-PTB) [16]. Secondly, if the treatment regimen is suboptimal, the chances of a cure may be reduced, and an amplification of drug resistance may occur such that a pre-XDR-PTB strain becomes XDR-PTB strain. This can, in turn, be transmitted to other persons within the patient's family and the community. It is therefore necessary for all patients at risk of having active tuberculosis caused by a drug-resistant strain to benefit from a rapid drug-susceptibility test for resistance to R and, in the event of resistance to R, testing for sensitivity to H, E, fluoroquinolones, and other second-line drugs during the initial evaluation. This will allow for a rapid adjustment of treatment. Of course, this will require greater investment in reinforcing laboratory capacities to meet the needs of TB patients and clinicians. In a situation where this reinforcement is impossible, the NTCP would need to rapidly replace the current 9-11-month regimen for treating MDR/RR-PTB with the new, shorter regimen recommended by the WHO [15]. This new regimen made up of new anti-tuberculosis drugs, such as bedaquiline (Bdq), pretomanid, and linezolid, with or without moxifloxacin (Mfx), to which most patients with MDR/RR-PTB have not been previously exposed. Our study may have certain limitations. Firstly, during the period covered by the study the WHO recommended definition of XDR-TB changed to become "tuberculosis caused by strains of *M. tuberculosis* that meet the definition of MDR/RR-PTB and are also resistant to any fluoroquinolone and at least one additional Group A drug"[15]. Previously, the additional Group A drug was an aminoglycoside which has been replaced. However, this change in the definition had no significant impact on our study's results and their discussion. Secondly, only patients with RR-PTB admitted consecutively into the specialised MDR-TB treatment centre of the JHY over the study period were included. Consequently, there may be some bias with regard to our study population being representative of the RR-PTB patients in Yaoundé and its environs. Nevertheless, the specialised MDR-TB treatment center of the JHY is the sole referral and treatment facility that has been caring for this group of patients for over a decade in Yaoundé and its surrounding areas. The patient series in this study can therefore be considered an adequate reflection of RR-PTB patients in this area .

Finally, our study may also have the usual

sont également résistantes à toute fluoroquinolone et à au moins un médicament supplémentaire du groupe A » [15]. Auparavant, ce médicament supplémentaire du groupe A était un aminoside qui a été remplacé. Cependant, ce changement de définition n'a eu aucune conséquence significative sur les résultats de notre étude et la discussion de ceux-ci. Deuxièmement, seuls les patients atteints de TBP-RR admis consécutivement au centre spécialisé de traitement de la TBP-MR de l'HJY au cours de la période d'étude ont été inclus. Par conséquent, il peut y avoir un certain biais quant à la représentativité de notre population d'étude par rapport à l'ensemble de la population des malades atteints de TBP-RR à Yaoundé et de ses environs. Néanmoins, le centre spécialisé de traitement de la TBP-MR du HJY est le seul établissement de référence et de traitement qui prend en charge ce groupe de patients depuis plus d'une décennie à Yaoundé et ses environs. La série de malades de cette étude peut donc être considérée comme un reflet adéquat des patients atteints de TBP-RR dans cette zone.

Enfin, notre travail peut également avoir les limitations habituelles inhérentes à une conception rétrospective de l'étude. Nous pensons cependant que la nature rétrospective de l'étude n'aura qu'un impact minimal sur nos résultats en raison de la robustesse des activités de supervision et de suivi régulières du centre spécialisé de traitement de la TBP-MR par le PNLT. Malgré ces limitations, notre étude fournit des données de base pertinentes et utiles sur la situation de la résistance aux médicaments antituberculeux chez les patients atteints de TBP-RR à Yaoundé, au Cameroun.

## Conclusion

Le taux global de résistance aux antituberculeux des souches du complexe *M. tuberculosis* chez les patients atteints de TBP-RR à Yaoundé est élevé. Cette résistance concerne le plus souvent deux médicaments, à savoir la H et l'E. Dans leur majorité, les patients atteints de TBP-RR ont une tuberculose multirésistante. Le taux de la TBP pré-UR chez ceux qui sont atteints de TBP-RR est relativement faible.

Cette étude souligne que la stratégie de détection des cas de résistance aux médicaments basée sur un test rapide qui identifie uniquement la résistance à la R comme marqueur de substitution de la TBP-MR, peut conduire à l'instauration d'un traitement sous-optimal pour un nombre non négligeable de patients traités par le régime

limitations inherent to a retrospective study design. We, however, believe that the retrospective nature of the study will only have a minimal impact on our results due to the robustness of the regular supervision and monitoring activities of the specialised MDR-TB treatment center by the NTCP. Despite these limitations, our study provides relevant and useful baseline data on antituberculosis drug resistance in patients with RR-PTB in Yaoundé, Cameroon.

## Conclusion

The overall rate of drug resistance among *M. tuberculosis* complex strains in RR-PTB patients in Yaounde is high. This resistance most often involves two drugs, namely H and E. The majority of RR-PTB patients have multidrug-resistant tuberculosis. The rate of pre-XDR-PTB among RR-PTB patients is relatively low.

This study shows that using a rapid test to detect only resistance to R as a surrogate marker for MDR-PTB may lead to suboptimal treatment for a significant number of patients treated with the 9-11-month regimen. This may contribute to the amplification of resistance and the transmission of increasingly resistant strains within the community.

Therefore, we recommend that the NTCP of

de 9 à 11 mois. Cela peut à son tour contribuer à l'amplification de la résistance et à la transmission de souches présentant une résistance de plus en plus avancée au sein de la communauté.

Ainsi, nous recommandons que le PNLT du Cameroun adopte et généralise rapidement le nouveau régime thérapeutique recommandé par l'OMS, compte tenu de la non-disponibilité dans le pays des tests rapides de sensibilité permettant de détecter la résistance ou non aux médicaments utilisés dans le régime de 9 à 11 mois.

### Contributions des auteurs

AK et CK ont conceptualisé l'étude et ont collecté et analysé les données; CK a rédigé le manuscrit; CK et JN ont révisé la version finale du manuscrit. Tous les auteurs ont eu accès à l'ensemble des données de l'étude, assument la responsabilité de l'exactitude de l'analyse et ont eu autorité sur la préparation du manuscrit et la décision de soumettre le manuscrit pour publication. Tous les auteurs ont approuvé la version finale et acceptent sa soumission.

### Disponibilité des données

Toutes les données sont disponibles sur demande auprès d'AK.

### Sources de financement

Cette recherche n'a reçu aucune forme de subvention d'un organisme de financement, qu'il soit gouvernemental, commercial ou à but non lucratif.

### Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucune relation financière ou personnelle qui aurait pu les influencer de manière inappropriée dans la rédaction de cet article.

Cameroon should rapidly adopt and roll out the new treatment regimen recommended by the WHO, due to the unavailability of rapid susceptibility tests in the country that can detect resistance to the drugs used in the 9-11-month regimen.

### Authors' contributions

AK and CK designed the study, collected and analyzed the data; CK drafted the manuscript; CK and JN reviewed the final version of the manuscript. All authors had access to all study data, assume responsibility for the accuracy of the analysis, and had authority over the preparation of the manuscript and the decision to submit the manuscript for publication. All authors approved the final version and agree to its submission.

### Data Availability

All data are available upon request from AK.

### Funding

This research did not receive any grant funding from governmental, commercial, or nonprofit sources.

### Conflicts of interest

The authors declare that they have no financial or personal relationships that could have inappropriately influenced them in writing this article.

## Auteurs / Authors

Alain KUABAN (1,2, kuabanallen@yahoo.com), Jurgen NOESKE\* (3), Christopher KUABAN (4, ckuaban@yahoo.fr)

1. Département de médecine interne et spécialités, Faculté de médecine et des sciences biomédicales, Université de Yaoundé, Cameroun

2. Service de pneumologie, Hôpital Jamot de Yaoundé, Cameroun

3. Consultant indépendant, Yaoundé, Cameroun

4. Faculté des sciences de la santé, Université de Bamenda, Cameroun

Auteur correspondant : jurgen.noeske@gmail.com

## Références / References

- Bahizi G, Majwala RK, Kisaka S, Nyombi A, Musisi K, Kwesiga B, Bulage L, Ario AR, Turyahabwe S. Epidemiological profile of patients with rifampicin-resistant tuberculosis: an analysis of the Uganda National Tuberculosis Reference Laboratory Surveillance Data, 2014-2018. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 May 8;10(1):76. doi: 10.1186/s13756-021-00947-2
- Blankson HNA, Kamara RF, Barilar I, Andres S, Conteh OS, Dallenga T, Foray L, Maurer F, Kranzer K, Utpatel C, Niemann S. Molecular determinants of multidrug-resistant tuberculosis in Sierra Leone. *Microbiol Spectr*. 2024 Mar 5;12(3):e0240523. doi: 10.1128/spectrum.02405-23
- Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J*. 2005 May;25(5):928-36. doi: 10.1183/09031936.05.00103004.
- Caminero JA. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France, 2013.
- Cameroon Ministry of Public Health NTCP. Manual for health personnel. Yaounde: 2020.
- Canetti G, Rist N, Grosset J. *Rev Tuberc Pneumol*. 1963;27:217-272. Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions. Méthodologie, critères de résistance, résultats. *Rev Tuberc Pneumol (Paris)*. 1963 Feb-Mar;27:217-72. PMID: 14018284.
- Chesov E, Chesov D, Maurer FP, Andres S, Utpatel C, Barilar I, Donica A, Reimann M, Niemann S, Lange C, Crudu V, Heyckendorf J, Merker M. Emergence of bedaquiline resistance in a high tuberculosis burden country. *Eur Respir J*. 2022 Mar 24;59(3):2100621. doi: 10.1183/13993003.00621-2021
- Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, Blanc L, Caminero JA, Daley CL, Duncombe C, Fitzpatrick C, Gebhard A, Getahun H, Henkens M, Holtz TH, Keravec J, Keshavjee S, Khan AJ, Kulier R, Leimane V, Lienhardt C, Lu C, Mariandyshv A, Migliori GB, Mirzayev F, Mitnick CD, Nunn P, Nwagboniwe G, Oxlade O, Palmero D, Pavlinac P, Quelapio MI, Raviglione MC, Rich ML, Royce S, Rüsç-Gerdes S, Salakaia A, Sarin R, Sculier D, Varaine F, Vitoria M, Walsón JL, Wares F, Weyer K, White RA, Zignol M. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J*. 2011 Sep;38(3):516-28. doi: 10.1183/09031936.00073611

9. Ghodousi A, Hussain Rizvi A, Khanzada FM, Akhtar N, Ghafoor A, Trovato A, Cirillo DM, Tahseen S. In vivo microevolution of *Mycobacterium tuberculosis* and transient emergence of atpE\_Ala63Pro mutation during treatment in a pre-XDR TB patient. *Eur Respir J*. 2022 Mar 24;59(3):2102102. doi: 10.1183/13993003.02102-2021

10. Kaniga K, Hasan R, Jou R, Vasiliauskienė E, Chuchottaworn C, Ismail N, Metchock B, Miliauskas S, Viet Nhung N, Rodrigues C, Shin S, Simsek H, Smithtikarn S, Ngoc ALT, Boonyasopun J, Kazi M, Kim S, Kamolwat P, Musteikiene G, Sacopon CA, Tahseen S, Vasiliauskaitė L, Wu MH, Vally Omar S. Bedaquiline Drug Resistance Emergence Assessment in Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-PTB): a 5-Year Prospective In Vitro Surveillance Study of Bedaquiline and Other Second-Line Drug Susceptibility Testing in MDR-PTB Isolates. *J Clin Microbiol*. 2022 Jan 19;60(1):e0291920. doi: 10.1128/JCM.02919-20

11. Nair P, Hasan T, Zaw KK, Allamuratova S, Ismailov A, Mendonca P, Bekbaev Z, Parpieva N, Singh J, Sitali N, Bermudez-Aza E, Sinha A. Acquired bedaquiline resistance in Karakalpakstan, Uzbekistan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022 Jul 1;26(7):658-663. doi: 10.5588/ijtld.21.0631

12. Nimmo C, Millard J, van Dorp L, Brien K, Moodley S, Wolf A, Grant AD, Padayatchi N, Pym AS, Balloux F, O'Donnell M. Population-level emergence of bedaquiline and clofazimine resistance-associated variants among patients with drug-resistant tuberculosis in southern Africa: a phenotypic and phylogenetic analysis. *Lancet Microbe*. 2020 Aug;1(4):e165-e174. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30031-8

13. Organisation mondiale de la Santé. Guidelines for the programmatic management of drug-resistance tuberculosis. Geneva 2011; 44p.

14. Organisation mondiale de la Santé. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance. Geneva 2016; 42 p.

15. Organisation mondiale de la Santé. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: 2022; 133 p.

16. Organisation mondiale de la Santé. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis: Web Annex B.15: Drug concentrations used in culture-based DST SL-LPA. Geneva 2024; 165 p.

17. Rao NA, Irfan M, Soomro MM, Mehfooz Z. Drug resistance pattern in multidrug resistance pulmonary tuberculosis patients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2010 Apr;20(4):262-5. PMID: 20392404.