



National Collaborating Centre
for Infectious Diseases

Centre de collaboration nationale
des maladies infectieuses

La Note mauve

La surveillance de *Mycobacterium tuberculosis* au Canada

Meenu K. Sharma, Ph.D.

Centre national de référence en mycobactériologie, Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg; Département de microbiologie médicale, Faculté des études supérieures, Université du Manitoba; Faculté de médecine, Université du Manitoba

Introduction

L'agent responsable de la tuberculose humaine, *Mycobacterium tuberculosis* (MT), fait partie du complexe MT. Les espèces des bactéries qui font partie de ce complexe sont déterminées selon les hôtes de prédilection et l'état évolutif et taxonomique^{1,2,3}. La tuberculose était auparavant considérée comme une maladie courante dans les pays en développement ou dans les milieux où on manque de ressources. Toutefois, en raison de l'ouverture des frontières et de la prédominance de maladies du système immunitaire comme le VIH/SIDA, la tuberculose est en recrudescence dans de nombreuses régions du monde et, fait plus inquiétant, on a vu apparaître la tuberculose multirésistante (TB-MR) et la tuberculose ultrarésistante (TB-UR)^{4,5}. En 2009, il y a eu dans le monde environ 9,4 millions de nouveaux cas de tuberculose et 1,3 million de décès par tuberculose, la majorité dans les pays en développement⁴. On estime qu'en l'absence de traitement, chaque personne dont la tuberculose n'est pas traitée infecte en moyenne 10 à 15 personnes au cours d'une année⁴. Par conséquent, en matière de lutte contre la tuberculose, les mesures de santé publique contemporaines sont les suivantes : stratégie de prévention efficace, diagnostic clinique et biologique précoce, amélioration du traitement et vaccination efficace.

Points clés

- Au Canada, le nombre annuel approximatif moyen de cas de tuberculose active et de retraitement est de 1600 et c'est chez les Autochtones que l'incidence de la maladie est la plus élevée.
- Le génotypage est un outil d'appoint utile pour la surveillance de la tuberculose et la recherche sur les éclosions, surtout quand on n'a pas de données épidémiologiques ou quand ces données sont insuffisantes.
- La méthode de typage de référence classique de la tuberculose, soit la méthode RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) a maintenant été remplacée par la nouvelle méthode MIRU-VNTR (*Mycobacterial Interspersed Repeat Units-Variable Number Tandem Repeats*), qui est plus fiable.
- Le Centre national de référence en mycobactériologie, qui fait partie du Laboratoire national de microbiologie de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), offre des services de référence et de diagnostic, ainsi qu'un soutien technique (p. ex. transfert de technologie et formation du personnel) aux laboratoires provinciaux spécialisés dans la tuberculose.
- On a mis de l'avant un projet de base de données de référence interactive sur le génotypage de la tuberculose visant la coordination nationale de l'épidémiologie classique et moléculaire de la maladie. Le Comité canadien de lutte antituberculeuse (CCLA) a donné son aval au projet.
- Au Canada, il n'y a actuellement pas de critère de sélection établi pour le choix des échantillons de MT devant être génotypés.
- Chaque année, l'ASPC recueille et analyse les données sur la surveillance des cas de tuberculose et l'évolution de la résistance aux antituberculeux. Toutefois, le manque de données démographiques et épidémiologiques approfondies sur les cas et l'incohérence des données recueillies nuisent à la déclaration nationale des cas de tuberculose.

Au Canada, le nombre annuel approximatif moyen de cas de tuberculose active et de retraitement est de 1600. En 2008, 1645 cas ont été signalés, ce qui donne un taux d'incidence de 4,9 pour 100 000 habitants. En 2008, la Colombie-Britannique, l'Ontario et le Québec comptaient 69 % de tous les cas de tuberculose au Canada, mais c'est au Nunavut que l'incidence de la maladie était la plus élevée, soit de 186,6 pour 100 000 habitants. Au Canada, les personnes nées à l'étranger représentent 65 % de tous les cas de tuberculose signalés, les non-Autochtones nés au Canada et les Autochtones nés au Canada représentant respectivement 13 et 21 % des cas. Chez les personnes nées à l'étranger, les non-Autochtones nés au Canada et les Autochtones nés au Canada, les taux d'incidence de la tuberculose sont respectivement de 14,5, 0,9 et 28,6 pour 100 000 habitants. C'est donc chez les Autochtones nés au Canada que l'incidence de la tuberculose est la plus élevée^{6,7}.

Centre national de référence en mycobactériologie

Le Centre national de référence en mycobactériologie (CNRM) est un laboratoire national de référence en tuberculose qui fait partie du Laboratoire national de microbiologie (LNM) de l'Agence de la santé publique du Canada, à Winnipeg. Le CNRM est un laboratoire de niveau de confinement 3 à la fine pointe de la technologie qui offre des services d'analyse mycobactériologique ésothérique au Canada et appuie tous les laboratoires provinciaux de mycobactériologie au chapitre de la recherche de MT. Si des services d'analyse ne sont pas offerts à l'échelon provincial, c'est parce que la capacité d'analyse, les ressources ou l'expertise sont insuffisantes. En outre, le CNRM assure des services d'experts-conseils, offre des services de contrôle des compétences à ses homologues provinciaux, aide au transfert de technologie et confirme la validité des nouvelles technologies. Les chercheurs du CNRM font de la recherche fondamentale et diagnostique sur la tuberculose et la co-infection tuberculose-VIH. Le CNRM unit aussi ses efforts à ceux d'autres organismes nationaux et internationaux pour mener des projets de recherche, assure un soutien en cas d'éclosion, évalue la capacité d'analyse des

laboratoires et fait des recommandations en matière d'analyse aux laboratoires.

Génotypage de MT

Dans le domaine de l'épidémiologie moléculaire, un outil très utile est le typage de la souche bactérienne, qui permet l'analyse de l'information génétique de l'agent pathogène chez les personnes infectées^{1,8}. On peut créer une base de données dans laquelle les schémas des souches retrouvées servent d'indices pour déterminer les diverses lignées ou espèces du complexe MT, déceler l'émergence d'une antibiorésistance et, surtout, reconnaître les éclosions. Le Programme de prévention et de contrôle de la tuberculose (PPCT), le Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections (CLMTI), l'ASPC, le gouvernement canadien, ainsi que le CNRM et ses homologues provinciaux, unissent leurs efforts pour l'analyse complète des statistiques sur la tuberculose au Canada. Le typage moléculaire de MT est un outil d'appoint important pour la recherche sur les éclosions, les projets de surveillance à long terme et la reconnaissance de la contamination de laboratoire, surtout quand on n'a pas de données épidémiologiques ou quand ces données sont insuffisantes. Conformément aux algorithmes internationaux, le CNRM a maintenant adopté une méthode MIRU-VNTR 24 loci fondée sur la réaction en chaîne de la polymérase (RCP) qui s'est révélée avantageuse, car elle permet l'obtention rapide des résultats et une très grande discrimination entre les génotypes par rapport aux techniques antérieures. En l'absence de données épidémiologiques ou quand les données sont incomplètes, les responsables de la santé publique doivent absolument disposer de données de typage qui ont une grande puissance de discrimination pour orienter la lutte contre la tuberculose dans la bonne direction et réduire le nombre de fausses pistes.

Méthodes de génotypage

Dans l'univers microbien, les génomes des espèces du complexe MT sont étonnamment homologues^{1,9}. Toutefois, les méthodes de typage actuelles permettent d'explorer certains des aspects uniques du génome du complexe MT relatifs à l'aspect variable des séquences d'insertion transposables, aux régions d'espacement entre les séquences

répétées directes conservées, ainsi qu'au nombre d'unités alléliques dans un locus donné^{10, 11, 12, 13, 14}.

La méthode de typage de référence classique est une méthode d'analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction (IS6110-RFLP) fondée sur la séquence d'insertion transposable de 1355 paires de bases IS6110¹². Comme tous les transposons, cet élément génétique est mobile et donc capable de se répliquer et de s'insérer, en nombre variable, dans diverses régions du génome. Les souches sont qualifiées de semblables ou de différentes selon le polymorphisme de position et de nombre¹². La méthode classique permet une très grande discrimination des génotypes, mais elle a d'importantes lacunes : forte intensité de main d'œuvre, long délai d'obtention des résultats et variation intra- et inter-laboratoires dans l'interprétation des spectres de bandes. Enfin, cette méthode n'a pas une puissance de discrimination suffisante pour les souches qui ont moins de six copies de la séquence d'insertion IS6110^{11, 14}. Quand tel est le cas, il faut utiliser une seconde méthode, ce qui allonge encore davantage le processus. Compte tenu de ces lacunes, on considère maintenant que la méthode classique ne répond pas aux exigences épidémiologiques actuelles, qui sont de déceler rapidement les éclosions de tuberculose et de faciliter la prise en charge des éclosions en temps réel dans les communautés touchées.

La méthode du typage oligonucléotidique des espaceurs (spoligotypage) est fondée sur le locus composé de séquences répétées directes du génome du complexe MT, dans lequel de multiples séquences répétées directes de 36 paires de bases identiques sont présentes et séparées par des régions d'espaceur uniques de 35 à 41 paires de bases¹³. L'ordre de ces espaceurs uniques est conservé dans toutes les souches, mais ils peuvent être éliminés par la recombinaison homologue entre les séquences répétées directes ou perturbés par des séquences d'insertion IS6110, ou être polymorphes en raison de mutations nucléotidiques. Pour déceler ces polymorphismes, on utilise des amorces dans les régions composées de séquences répétées directes pour amplifier les régions d'espaceur. Après l'amplification, on permet l'hybridation des fragments d'espaceurs marqués en chacune des 43 régions d'espaceur uniques standard. Le schéma d'hybridation positive/négative qui en résulte indique celles des

régions d'espaceur des séquences répétées directes qui ont changé (hybridation négative ou « 0 ») ou ont été conservées (hybridation positive ou « 1 »). Bien que la méthode du spoligotypage donne rapidement des résultats fiables et faciles à interpréter, elle n'a pas la puissance de discrimination de la méthode IS6110-RFLP pour les souches qui contiennent plus de six copies de la séquence d'insertion IS6110. Elle est donc utilisée conjointement avec d'autres méthodes de typage, dont les méthodes IS6110-RFLP et MIRU-VNTR.

La méthode MIRU-VNTR (*Mycobacterial Interspersed Repeat Units-Variable Number Tandem Repeats*), qui s'appuie sur la RCP, est fondée sur la présence de loci dans l'ensemble du génome qui contiennent des unités de répétition de 40 à 100 paires de bases^{10, 11}. Des méthodes qui utilisent 12, 15 ou 24 de ces loci VNTR ont été mises au point pour le génotypage de MT. Le test de RCP multiplex trois loci et avec un total de 24 loci est le test le plus souvent utilisé pour obtenir une très grande discrimination des génotypes^{14, 15, 16}. Après l'amplification, les fragments sont analysés par électrophorèse capillaire pour déterminer la taille de chaque amplicon. Enfin, un nombre est attribué à chaque locus selon la taille du fragment décelé et une méthode normalisée¹¹. Le code de 24 chiffres obtenu permet un typage haute résolution des souches par une méthode rapide et fiable qui donne des résultats faciles à interpréter¹¹. De récentes études ont montré que la méthode MIRU-VNTR 24 loci, en association au spoligotypage, avait une puissance de discrimination égale ou supérieure à celle de la méthode IS6110-RFLP^{14, 15, 16}.

Transfert de technologie

Une méthode MIRU-VNTR 24 loci semi-automatique peut être employée par tous les laboratoires canadiens qui disposent du matériel nécessaire pour la RCP et d'un séquenceur d'ADN pour l'analyse des fragments. Le CNRM a aidé ses homologues provinciaux au chapitre du transfert de technologie et du personnel de certains laboratoires a été formé au laboratoire du CNRM. L'adoption de la méthode MIRU par les laboratoires de santé publique provinciaux est possible et conforme aux algorithmes internationaux, qui évoluent rapidement^{11, 15}.

Algorithme de génotypage

Une étude multicentrique sur le génotypage a été menée dans quatre provinces canadiennes en vue d'élaborer un algorithme de génotypage courant pour le CNRM¹⁴. Conformément à l'algorithme des Centers for Disease Control and Prevention (CDC), la méthode MIRU 24 loci et le spoligotypage doivent être utilisés pour l'algorithme de génotypage primaire, la méthode IS6110-RFLP devant être utilisée pour les grappes de cas¹⁵. Dans ce contexte, on parle de grappe de cas quand la méthode MIRU 24 loci et le spoligotypage produisent des configurations indifférenciables. Le CNRM utilise aussi la méthode MIRU 24 loci et le spoligotypage pour le génotypage primaire de MT. Conformément à la norme des CDC, le génotypage par la méthode IS6110-RFLP n'est effectué que s'il est justifié, par exemple quand la méthode MIRU et le spoligotypage identifient des grappes et qu'une plus grande différenciation est nécessaire parce que des points de vue de la santé publique et de l'épidémiologie, il n'y a pas de lien manifeste entre ces cas¹⁵. Le cas échéant, la consultation du laboratoire d'analyse est nécessaire.

La méthode MIRU et les autres méthodes de génotypage ont d'énormes avantages pour ce qui est de la surveillance systématique de la tuberculose. Elles permettent d'obtenir des données « à valeur ajoutée » par rapport à la recherche classique, car les souches de MT ont tendance à exister pendant un certain nombre d'années et la réactivation peut survenir après de nombreuses années. Une des importantes lacunes vient du fait que les données sur tous les cas génotypés ne sont pas régulièrement évaluées par les services de santé publique parce qu'ils n'ont pas l'expertise voulue, ne comprennent pas l'utilité des données ou ne disposent pas des données nécessaires.

Projet de base de données nationale sur le génotypage

La base de données de référence interactive sur le génotypage de la tuberculose est un projet conjoint qui vise la mise sur pied d'une équipe nationale composée de personnes dont les qualités et capacités complémentaires permettront la création d'une base de données nationale sur le typage fondée sur des modèles internationaux actuels. Un

projet pilote de cinq ans a été mis de l'avant pour la coordination nationale de l'épidémiologie classique et moléculaire en collaboration avec le PPCT, le CNRM/LNM et les laboratoires provinciaux spécialisés dans la tuberculose. Le Comité canadien de lutte antituberculeuse (CCLA) a donné son aval au projet de base de données. La base de données sera interactive pour les groupes d'utilisateurs actifs du Réseau canadien de renseignements sur la santé publique (RCRSP) ou pourra être consultée par l'entremise de liens internet protégés. Beaucoup d'autres programmes de génotypage internationaux, nationaux et régionaux utilisent une telle démarche unifiée pour l'analyse des données. Ces études contribuent aux recherches épidémiologiques mondiales sur les éclosions de tuberculose et sur la lutte et la propagation de la tuberculose.

Requête d'analyse et processus de communication des résultats du CNRM

Le CNRM offre des services de référence et de diagnostic ainsi qu'un soutien technique aux laboratoires provinciaux spécialisés dans la tuberculose. Les échantillons sont envoyés au CNRM/LNM et les résultats des analyses sont communiqués directement aux laboratoires clients.

Au Canada, il n'y a actuellement pas de critère de sélection établi pour le choix des échantillons de MT devant être génotypés. Par conséquent, toutes les cultures positives ne sont pas génotypées. Certaines provinces effectuent leur propre génotypage, tandis que d'autres envoient tous leurs échantillons de MT ou certains d'entre eux au CNRM pour qu'il effectue le génotypage.

Rapports officiels sur la tuberculose au Canada

Le PPCT de l'ASPC publie des statistiques annuelles sur les cas de tuberculose, ainsi que des rapports annuels sur les profils de résistance aux antituberculeux au Canada. Tous les programmes provinciaux et territoriaux de lutte contre la tuberculose participent aux systèmes nationaux de surveillance de la tuberculose en déclarant volontairement tous les nouveaux cas de tuberculose active et de retraitement qui répondent à la définition canadienne figurant dans la 6^e édition de *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*. Pour les cas qui répondent à cette

définition, on transmet au PPCT des données non nominatives, démographiques, cliniques, radiologiques et mycobactériologiques, ainsi que des données sur le traitement et ses résultats.

À l'échelle fédérale, il existe deux systèmes de surveillance de la tuberculose : le Système canadien de déclaration des cas de tuberculose (SCDCT) et le Système de surveillance des laboratoires de tuberculose au Canada (SSLTC). Le SCDCT recueille une fois par année les données démographiques, cliniques et thérapeutiques sur tous les cas de tuberculose active (et non latente) déclarés au cours de l'année précédente. Les résultats de l'analyse de ces données sont publiés dans un rapport annuel intitulé *La tuberculose au Canada*⁶. Le SSLTC a été créé expressément pour recueillir des renseignements sur la sensibilité aux médicaments. Les résultats des épreuves de sensibilité aux médicaments de tous les isolats analysés sont volontairement transmis à l'ASPC. Les données sont ensuite analysées et publiées dans un rapport annuel intitulé *La tuberculose : la résistance aux antituberculeux au Canada*⁷.

Tous les membres du Réseau technique canadien des laboratoires de tuberculose (RTCLT) participent au programme de contrôle des compétences du CNRM. Certains laboratoires participent aussi à d'autres programmes externes de contrôle des compétences, dont celui du College of American Pathologists et le Programme de gestion de la qualité. Le CNRM participe aussi à un programme externe de contrôle des compétences et est certifié ISO 17025.

Il est utile d'avoir d'autres données épidémiologiques sur les cas de tuberculose déclarés pour examiner les profils plus critiques de pharmacorésistance. Toutefois, la collecte de ces données est difficile, les isolats étant souvent envoyés aux laboratoires avec pour seuls renseignements le sexe et l'année de naissance du patient. Ces données ne permettent en outre pas de déterminer si la pharmacorésistance est primaire ou secondaire/acquise. En raison des inquiétudes croissantes que cause la résistance à l'échelle mondiale et de l'émergence de la TB-UR, ce système de surveillance est de toute première importance, puisqu'il permet d'obtenir en temps utile les données nécessaires à la surveillance de l'évolution de la résistance aux antituberculeux au Canada.

Rapport de Service correctionnel du Canada

Le rapport intitulé *Surveillance des maladies infectieuses dans les pénitenciers fédéraux canadiens* est préparé conjointement par le PPCT et Service correctionnel du Canada (SCC). Ce rapport contient les données de surveillance de diverses maladies transmissibles, dont la tuberculose, dans les pénitenciers fédéraux canadiens. Les détenus peuvent s'ils le désirent être évalués au moment de leur incarcération et pendant toute la durée de leur emprisonnement. Santé Canada procède à des évaluations chez le personnel. Les formulaires de déclaration sont transmis au PPCT de l'ASPC, qui les entre dans sa base de données. Des statistiques sont publiées dans le site Web de l'ASPC¹⁷.

Conclusion

L'analyse de la distribution des cas de tuberculose dans la population canadienne révèle que les risques et les répercussions des souches de MT ne sont pas les mêmes partout. Par conséquent, la coordination, la surveillance et l'évaluation d'un programme national de prévention et de contrôle de la tuberculose doivent être centralisées et chaque province et territoire doit voir à l'élaboration et à la mise en œuvre de plans de lutte qui sont conformes aux lignes directrices et protocoles canadiens. L'intégration formelle du génotypage aux recherches épidémiologiques, en association aux données de surveillance recueillies à l'échelle nationale et provinciale, pourrait être la démarche la plus cohérente pour que la réaction aux éclosions et la gestion des cas soient rapides et pour consolider les partenariats en matière de surveillance de la tuberculose au Canada.

Remerciements

L'auteur tient à remercier V. Gallant (CCLA), J. Wolfe et S. Christianson (CNRM) d'avoir revu le présent article et de l'avoir fait profiter de leur expertise technique.

Commentaires du CCNMI

Les méthodes de génotypage, telles que les méthodes RFLP et MIRU et le spoligotypage, sont des outils d'appoint précieux pour la surveillance de la tuberculose et la recherche sur les éclosions. Le génotypage peut permettre de déterminer avec

précision la souche d'un agent pathogène en l'absence de liens épidémiologiques classiques. La méthode MIRU, en particulier, a atteint un seuil critique de sophistication et de perfectionnement tel qu'elle pourrait maintenant être adoptée, après formation du personnel, par plus de laboratoires, ce qui est corroboré par l'élaboration au Canada d'un algorithme de génotypage national normalisé issu de la collaboration entre les provinces et le CNRM. L'adoption de ces technologies pour la surveillance systématique de la tuberculose et la recherche sur les éclosions comporte d'énormes avantages. Pour que les technologies de génotypage de la tuberculose soient utilisées correctement et uniformément à l'échelle nationale, les praticiens de la santé publique de première ligne doivent savoir *grosso modo* en quoi consistent la méthode MIRU et les autres méthodes de génotypage et comment ces technologies peuvent améliorer les soins des patients. Toutefois, il n'y a pas que les praticiens de la santé publique de première ligne qui doivent se renseigner sur les nouvelles technologies et en préconiser l'adoption : la démarche exige que les praticiens de première ligne, les infectiologues et les chercheurs de laboratoire communiquent et collaborent entre eux. Il faut mettre en place l'infrastructure technique nécessaire et, pour être efficace et informatif, un programme de surveillance national doit être appuyé par une politique uniforme en matière de déclaration des cas de tuberculose dans toutes les provinces et tous les territoires. Il n'y a actuellement pas de critère établi pour la sélection des échantillons de MT devant être génotypés et, en matière de génotypage, les pratiques varient d'une province ou d'un territoire à l'autre. En outre, le manque de données démographiques et épidémiologiques approfondies sur les cas et l'incohérence des données recueillies nuisent à la déclaration et à la surveillance des cas de tuberculose à l'échelle nationale. Pour combler cette lacune apparente, il faudra que les praticiens de la santé publique et les décideurs des divers paliers gouvernementaux discutent et s'entendent. Il faut amorcer un dialogue national sur l'applicabilité et la faisabilité de la mise en œuvre et de la coordination des efforts de génotypage. À partir de ce dialogue, on pourra prendre des mesures concrètes pour relever les défis prévisibles – tels que l'augmentation de la charge de travail imputable au génotypage, la nécessité d'intégrer et de coordonner la

communication des résultats du génotypage à l'échelle provinciale et nationale et l'utilisation des résultats du génotypage pour la surveillance et la recherche sur les éclosions à l'échelon local – que pose la mise en place d'un programme de surveillance national des génotypes de MT.

Références

- [1] Sola, C., I. Filliol, E. Legrand, S. Lesjean, C. Loch, P. Supply, and N. Rastogi (2003). Genotyping of the Mycobacterium tuberculosis complex using MIRUs: association with VNTR and spoligotyping for molecular epidemiology and evolutionary genetics. *Infection, Genetics and Evolution*,3:125-133
- [2] Mathema, B., N.E. Kurepina, P.J. Bifani, and B. N. Kreiswiltj (2006). Molecular Epidemiology of Tuberculosis: Current Insights. *Clinical Microbiology Reviews*:19:658-685
- [3] Programme de prévention et de contrôle de la tuberculose, Agence de la santé publique du Canada et Société canadienne de thoracologie/Association pulmonaire du Canada (2007). Dans : *La tuberculose au Canada* (rédacteurs en chef : R. Long et E. Ellis), Ottawa : Canada. <http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tbstand07-fra.php>
- [4] Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response WHO/HTM/TB/2010.3 Organisation mondiale de la santé, 2010.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention (2006). Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs worldwide, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*;55:301-5.
- [6] *La tuberculose au Canada* (2008), ASPC; <http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tbcan08pre/index-fra.php>
- [7] La tuberculose : la résistance aux antituberculeux au Canada – 2009, ASPC; <http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tbdr09/app2-fra.php>
- [8] Allix-Beguec C, Fauville-Dufaux M, Supply P (2008). Three-year population-based evaluation of standardized mycobacterial interspersed repetitive-unit-variable number tandem-repeat typing of Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol*;46:1398-406.
- [9] J. Wolfe, K. Blackwood and M. Sharma. Tuberculosis Laboratory Standards: Services and Policies. In: *Canadian Tuberculosis Standards*, 6th ed. Public Health Agency of Canada and the Canadian Lung Association/Canadian Thoracic Society, 2007.

- [10] Supply P, Lesjean S, Savine E, Kremer K, van Soolingen D, Locht C (2001). Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units. *J Clin Microbiol*;39:3563–71.
- [11] Supply, P., C. Allix, S. Lesjean, M. Cardoso-Oelemann, S. Rusch-Gerdes, E. Willery, E. Savine, P. DE Haas, H. van Deutekom, S. Roring, P. Bifani, N. Kurepina, B. Kreiswirth, C. Sola, N. Rastogi, V. Vatin, M.C. Gutierrez, M. Fauville, S. Niemann, R. Skuce, K. Kremer, C. Locht, and D. van Sooligen (2006). Proposal for Standardization of Optimized Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variable-number Tandem Repeat Typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Clinical Microbiology*;44:4498-4510.
- [12] van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, et al (1993). Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol*;31:406-9.
- [13] Cowan LS, Diem L, Brake MC, Crawford JT (2004). Transfer of a *Mycobacterium tuberculosis* genotyping method, spoligotyping, from a reverse line-blot hybridization, membrane-based assay to the Luminex multianalyte profiling system. *J Clin Microbiol*;42:474-7.
- [14] Christianson S, Wolfe J, Orr P, Karlowsky J, Levett P I N, Horsman G B, Thibert L, Tang P, Sharma M K (2010). Evaluation of 24 locus MIRU-VNTR genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Canada. *Tuberculosis*;90:31-38.
- [15] Guide to the National TB Controllers Association / CDC Advisory Group on Tuberculosis Genotyping. Guide to the Application of Genotyping to Tuberculosis Prevention and Control - Handbook for TB Controllers, Epidemiologists, Laboratorians, and Other Program Staff (June 2004). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC.
- [16] Allix-Beguec C, Harmsen D, Weniger T, Supply P, Niemann S (2008). Evaluation and strategy for use of MIRU-VNTRplus, a multifunctional database for online analysis of genotyping data and phylogenetic identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol*;46:2692-9.
- [17] Rapport de Service correctionnel du Canada, <http://www.csc-scc.gc.ca/text/pblct/infectiousdiseases02-04/index-fra.shtml>

La production du présent document a été rendue possible grâce à la contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada. Les opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de l'Agence de la santé publique du Canada.