



Article Original

Prise en Charge de la Tuberculose Multirésistante À Brazzaville

Challenges in the management of multidrug-resistant tuberculosis in Brazzaville.

Bopaka Régis Gothard^{1,2*}, Okemba Okombi Franck Hardain^{1,2,3}, Bemba Esthel Lee Presley^{1,2}, Ndinga Essango Evrard Bienvenu², Ossale-Abacka Kevin Boris², Koumeke Paulvon Pherol², Illoye Ayet Michel², Atipo-Ibara Blaise Irenée^{1,4}

RÉSUMÉ

- ¹. Faculté des sciences de la santé, Université Marien Nguabi
- ². Service de pneumologie, CHU de Brazzaville
- ³. Programme National de Lutte contre la Tuberculose
- ⁴. Service de gastro-entérologie, CHU de Brazzaville

Auteur correspondant :

Bopaka régis gothard
E-mail : bopaka3@yahoo.fr /
bopaka2@gmail.com
Tel : 00242066605518

Mots clés : tuberculose pharmaco résistante, Brazzaville.

Key Words: pharmaco-resistant tuberculosis, Brazzaville

Introduction. L'émergence des formes pharmaco résistantes de tuberculose pose un problème de la prise en charge à Brazzaville. Le but de notre travail est de décrire les aspects cliniques, paracliniques et évolutifs de la tuberculose multirésistante (TB-MR) au centre antituberculeux de Brazzaville. **Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude transversale, prospective et analytique allant du 1^{er} septembre 2015 au 31 octobre 2017, menée au centre antituberculeux de Brazzaville. Les cultures et les tests de sensibilités étaient effectués à Kinshasa au laboratoire national de référence du programme national de lutte contre la tuberculose de la République Démocratique du Congo. **Résultats.** Parmi 115 patients TB-RR (tuberculose résistante à la rifampicine) enregistrés au centre antituberculeux de Brazzaville, 88 ont été inclus dans notre étude. Treize patients (14%) ont bénéficié des cultures, des tests de sensibilité et ont été diagnostiqués multirésistants, alors que 75 patients n'avaient pas réalisé ces examens. La fréquence relative de la TB-RR/TB-MR était de 2,7%. L'âge moyen des patients était de 31,7 ans \pm 10,7 ans pour les patients TB-RR et de 28,8 ans \pm 7,4 ans pour les patients TB-MR (tuberculose multirésistante). Les patients TB-RR étaient de sexe masculin dans 51,1% des cas alors que 53,8% des patients TB-MR étaient de sexe féminin. Les 13 patients TB-MR ont reçu un traitement de 2^{ème} ligne pendant 24 mois avec un taux de guérison de 61,5%. À l'opposé, les 75 autres patients étaient toujours en attente pour la prise en charge thérapeutique. **Conclusion.** Le Xpert MTB/RIF nous a permis de dépister les cas TB-RR et non de TB-MR. Moins de 25% ont bénéficié d'une culture et d'un traitement de 2^{ème} ligne. Les examens complémentaires comme les cultures et les tests de sensibilité dans notre pays deviennent nécessaires.

ABSTRACT

Introduction. The emergence of pharmaco-resistant tuberculosis creates new challenges in the management of tuberculosis (TB) in Brazzaville. The aim of this work is to determine the clinical, paraclinical and evolutionary aspects of multidrug resistant tuberculosis (TB-MR) patients treated at the tuberculosis center in Brazzaville. **Patients and methods.** This was a cross-sectional descriptive prospective study covering the period from September 1, 2015 to October 31, 2017. The study took place at the tuberculosis center in Brazzaville. The sensitivity tests were performed in the Kinshasa National reference Lab of the national TB program of Democratic Republic of Congo. **Results.** Among the rifampicin resistant – tuberculosis (TB-RR) patients registered at the TB center of Brazzaville, 88 were included in this study. Thirteen patients (14%), after bacilli cultures and sensitivity tests were diagnosed multiresistant. However 75 patients, did not perform these procedures. The relative frequency of RR-TB / MDR-TB was 2.7%. The mean age of patients was 31.7 years \pm 10.7 years for RR-RR patients and 28.8 years \pm 7.4 years for MDR-TB patients. 51.1% of TB-RR patients were male while 53.8% of MDR-TB patients were female. All thirteen MDR-TB patients received second line treatment for 24 months with a cure rate of 61.5%. On the other hand, 75 patients were still waiting for their treatment. **Conclusion.** Xpert MTB / RIF allowed us to detect TB-RR cases and not MDR-TB cases. Less than 25% of our patients benefited from a 2nd line culture and treatment. Additional exams like cultures and sensitivity tests in our country become necessary.

INTRODUCTION

La tuberculose est un véritable problème de santé publique au monde, ainsi la tuberculose pharmacorésistance est une menace constante [1]. La tuberculose multirésistante (TB-MR) est une maladie qui ne répond pas au moins à l'isoniazide et à la rifampicine. Il s'agit là des deux médicaments antituberculeux majeurs, les plus puissants [1-3]. Le diagnostic repose sur les examens de laboratoire à travers des tests moléculaires, de culture et de sensibilités aux antituberculeux. Dans le monde, 558 000 personnes ont présenté la tuberculose résistante à la rifampicine (TB-RR), dont 82% étaient atteintes de la TB-MR [4]. Au Congo, l'incidence de la tuberculose multirésistante est estimée à 15 cas pour 100 000 habitants [5]. L'émergence des formes pharmacorésistantes pose des problèmes de la prise en charge dans ce pays notamment dans la ville de Brazzaville. Ainsi le but de ce travail est d'identifier les difficultés diagnostiques et de la prise en charge de la tuberculose pharmacorésistante.

PATIENTS ET METHODES

Il s'est agi d'une étude transversale descriptive, allant du 1^{er} septembre 2015 au 31 octobre 2017 soit 26 mois. L'étude s'est déroulée dans le centre antituberculeux (CAT) de Brazzaville pour le recueil des patients et tous les prélèvements. Les cultures sur milieux solides et liquides ont été faites ainsi que le test de HAIN pour les sensibilités aux antituberculeux de 1^{ère} et 2^{ème} ligne dans le laboratoire national de référence du programme national de lutte contre la tuberculose de la République démocratique du Congo à Kinshasa.

La population cible a été constituée de tous les patients porteurs de la tuberculose résistante enregistrés au centre antituberculeux de Brazzaville. Nous avons inclus tous les patients ayant un dossier complet présentant la tuberculose pulmonaire résistante à la rifampicine (TB-RR) prouvée et tous ceux tuberculeux-multirésistants (TB-MR) mis sous traitement de 2^{ème} ligne. Tous les patients ayant des dossiers incomplets à savoir les données sociodémographiques et cliniques incomplètes, absence de clichés radiographiques ont été exclus. Le mode d'échantillonnage a été consécutif, aléatoire ; la taille de l'échantillon a été estimé à 88 patients.

Les données ont été recueillies à travers une fiche d'enquête préétablie, renseignant sur les variables épidémiologiques, cliniques, bactériologiques, radiologiques, thérapeutiques et évolutifs. Ces données ont été enregistrées à travers le logiciel Microsoft Excel version 2013. Le traitement des données se faisaient à l'aide du logiciel Epi info version 7.1.5.2. Les résultats étaient exprimés en moyenne et écart-type, pour les variables quantitatives, et en effectif ou en pourcentage, pour les variables qualitatives. L'analyse statistique a été réalisée grâce au test de Chi-square ou le test Fisher exact. La différence statistique était significative lorsque la valeur du p value < 0,05. Un intervalle de confiance de 95% était retenu pour tous les résultats.

RÉSULTATS

Au cours de cette période d'étude 115 patients étaient détectés résistants par le test Xpert MTB/RIF sur 4238 patients tuberculeux bactériologiquement confirmés, la prévalence estimée était de 2,7%. Parmi ces patients, 88 ont répondu aux critères d'inclusion, 13 ont bénéficié des cultures, des tests de sensibilité aux antituberculeux et ont été mis sous traitement de 2^{ème} ligne par le programme national de lutte contre la tuberculose du Congo - Brazzaville.

La tuberculose antérieure était notifiée chez 78 patients et 20 d'entre eux avaient plus d'un épisode. Le tableau I répartit les patients selon les antécédents.

Tableau I : répartition des patients TB-MR/RR en fonction des antécédents

Paramètres	Effectifs	%
Personnes habitant sous le même toit (entre 5 et 10)		
Tuberculose antérieure: Oui / Non	78 / 10	88,6% / 11,4%
Nombre d'épisode de tuberculose pulmonaire		
Zéro	10	11,36%
Un épisode	58	65,9%
Plus d'un épisode	20	22,7%
Hospitalisations : Oui / Non	29 / 59	33% / 67%
Contact avec un TB-MR/RR : Oui / Non	33 / 55	37,5% / 62,5%
Statut du patient		
Ancien cas ou résistance acquise	60	68,2%
Nouveau cas ou résistance primaire	28	31,1%
Alcool : Oui / Non	39 / 49	44,3% / 55,7%
Tabac : Oui / Non	30 / 58	34,1% / 65,9%
Effets secondaires : Oui / Non	13 / 75	14,8% / 85,2%
Abandon de traitement : Oui / Non	6 / 82	6,8% / 93,2%
Echec lors des traitements antérieurs: Oui / Non	15 / 73	17,1% / 82,9%

Le sexe masculin représentait 45 (51%) patients et le sexe féminin représentait 43 (49%) patients. Le sexe masculin était retrouvé dans 39 cas de TB-RR et 6 cas de TB-MR. Le sexe féminin dans 36 cas de TB-RR et 7 cas de TB-MR. L'âge moyen des patients était de 31,7± 10,7 ans avec les extrêmes allant de 12 et 63 ans pour les patients TB-RR et de 28,8±7,4 ans avec les extrêmes allant de 18 et 42 ans pour les patients TB-MR. La tranche d'âge comprise entre 20 et 29 ans était représentative avec 35 patients. Les données cliniques, radiologiques, biologiques et moléculaires ont été illustrées dans le tableau II.

La tuberculose pulmonaire avec résistance à la rifampicine a été détectée chez tous les patients, avec 13 cas de TB-MR. La différence était statistiquement significative dans certains cas, d'après l'analyse variée des patients TB-MR/RR selon leur antécédent de traitement antituberculeux en fonction des déterminants

de la résistance (tableau III). Les patients TB-MR étaient sous traitement de 2^{ème} ligne au nombre de 13 patients. L'évolution était favorable dans 8 cas avec un taux de guérison de 61,5% et défavorable avec 3 cas de décès.

Tableau II: Patients TB-MR/RR en fonction des données cliniques, radiologiques, biologique et moléculaires

	TB-RR	TB-MR
Toux (88)	75	13
Maigrissement (87)	74	13
Sueurs nocturnes (86)	73	13
Anorexie (88)	75	13
Râles crepitants (88)	75	13
Lésions radiologiques		
Bilatérales (51)	40	11
Caverne + infiltrats (54)	43	11
XpertMTB/RIF (88)	75	13
Culture et test de sensibilité	0	13

DISCUSSION

Bien que la taille de l'échantillon était faible, la stratégie d'échantillonnage dans notre série a permis d'avoir des résultats statistiquement significatifs. Ces résultats ne pouvaient pas être extrapolés à l'échelle nationale. Cependant devant l'absence des données épidémiologiques sur le plan national, cette étude a permis d'estimer l'étendue de la tuberculose pharmacorésistante et d'avoir un aperçu de sa problématique dans la ville capitale (Brazzaville). La faible taille d'échantillon a été notifiée par d'autres auteurs africains en Côte d'Ivoire, au Burkina Faso et au Nigéria respectivement 21, 39 et 43 [6-8]. En Europe comme dans l'un des pays africains, la taille de l'échantillon était plus élevée que la nôtre, notamment 10 477 en Italie [9] et 470 au Bénin [10]. La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse endémo-épidémique à transmission interhumaine causée par le *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). L'émergence de la tuberculose multirésistante n'est plus à démontrer dans le monde [4].

Au plan mondial en 2015, 480 000 personnes ont développé une tuberculose multirésistante (TB-MR). Au Congo-Brazzaville, l'incidence de la tuberculose a été de 379 cas pour 100.000 habitants en 2016 [11]. Et l'incidence de la tuberculose multirésistante/tuberculose résistante à la rifampicine (TB-MR/TB-RR) a été de 15 pour 100 000 habitants. Dans d'autres pays [4] de la

sous-région comme la République Démocratique de Congo, la République d'Angola et le Cameroun, l'incidence était à peu près similaire avec la nôtre (Tableau IV). Cette incidence reste cependant plus élevée par rapport au royaume du Maroc [12].

Il existe deux raisons essentielles de l'apparition de cette forme d'après le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à savoir, la mauvaise gestion du traitement de la tuberculose et la transmission entre personnes [1,12]. La deuxième raison apparaît évidente dans notre pays le Congo, d'autant que la tuberculose demeure un véritable problème de santé publique. Le nombre de nouveau cas pour 100 000 habitants était estimé à 379 en 2016 et à 376 en 2017 [4, 5]. Cette incidence élevée reste une source de transmission de la maladie, par conséquent responsable de l'émergence de la tuberculose pharmaco-résistante. Au cours de cette étude, plusieurs facteurs de résistances aux antituberculeux étaient notifiés à savoir ; l'échec de traitement (nouveau cas ou retraitement), le contact avec un cas index TB-MR, l'infection à VIH, le manque de respect des principes de traitement, la mauvaise condition de stockage de médicaments, l'indisponibilité de certains médicaments (rupture de stock ou interruption de la délivrance), la mauvaise observation du traitement (DOTS insuffisante).

En regroupant ces facteurs en deux groupes selon les deux raisons essentielles de l'OMS [1] évoquées plus haut, nous aurons : l'échec du traitement, le manque de respect des principes de traitement, la mauvaise condition de stockage de médicaments, l'indisponibilité de certains médicaments et la mauvaise observance thérapeutique font partie de la mauvaise gestion du traitement de la tuberculose d'une part ; et d'autre part le contact avec un cas index TB-MR fait partie de la transmission entre personnes. Ces deux raisons sont ainsi retrouvées dans cette étude. Parmi ces facteurs cités ci-dessus, certains étaient statistiquement significatifs comme les personnes habitant sous le même toit en rapport avec la promiscuité constituaient un de des facteurs majeurs de la contamination, le nombre d'épisode de la tuberculose pulmonaire, les effets secondaires des médicaments, les échecs lors des traitements antérieurs et le contact avec un cas de tuberculose résistante (Tableau III).

Tableau III : répartition des patients TB-MR/RR selon leur antécédent de traitement antituberculeux en fonction des déterminants de la résistance

Caractéristiques	Résistance primaire n(%)	Résistance acquise n(%)	OR	IC	p-value
Personnes habitant sous le même toit ([5-10]/Autres)	17 (60,71)	50 (83,33)	0,3	0,03-0,52	0,0204
Nombre d'épisodes de TB pulmonaire (1 épisode/Autres)	14 (50)	44 (73,33)	0,3	0,28-0,94	0,0315
Abondant de traitement antituberculeux (oui/Non)	1 (3,57)	5 (8,33)	0,4	0,03-3,3	0,4091
Effets secondaires (Oui/Non)	1 (3,57)	12 (20)	0,1	0,01-0,90	0,0431
Echec lors des traitements antérieurs (Oui/Non)	1 (3,57)	14 (23,33)	0,1	0,01-0,70	0,0217
Contact avec un cas TB résistante (Oui/Non)	19 (67,85)	14 (23,33)	6,9	2,66-18,77	0,0000

Tableau IV: résumés des données de certains pays entre le début du traitement TB-MR/RR de 2^{ème} intention en 2015 jusqu'en 2017 [2]

	% estimé de cas de TB avec TB-MR/RR		% notifié testé pour la résistance à la rifampicine		Cas de TB-MR/RR testés pour la résistance aux médicaments de 2 ^{ème} intention (TB-MR/RR)		Taux de réussite du traitement et taille de la cohorte	
	nc	cdt	nc	cdt	ccl	pct*	Succès	Cohorte
Congo	2,5	21	<1	89	58	28	62%	13
Gabon	2,5	14	11	40	43	15	57%	7
RD Congo	2,5	9,5	3	57	893	839	90%	463
Angola	2,5	14	<1	6	534	534	72%	227
Cameroun	2,5	14	13	81	185	135	86%	127
Côte d'Ivoire	4,6	24	5	94	368	318	76%	398
Burkina Faso	2,1	14	15	64	63	57	68%	37
Afrique du Sud	3,4	7,1	64	68	15 986	10 259	55%	9 750
Maroc	1	11	4	56	217	217	56%	166
France	1	10	74	98	79	79	-	-

% : pourcentage. NC : nouveau cas. CDT : cas déjà traités. CCL : cas confirmés en laboratoire.

PCT* : patients ont commencé le traitement*. Il comprend les patients diagnostiqués avant 2017 et les patients non confirmés en laboratoire

L'échec lors de traitements antérieurs est un facteur de risque non négligeable de la survenue de la tuberculose pharmaco-résistante dans notre étude. Il ressort d'une étude marocaine [12] où la prévalence de la tuberculose multirésistante était 6,3 plus élevée chez les patients antérieurement traité une seule fois. De même cette prévalence était 18,5 fois plus élevée chez ceux ayant reçu au moins deux traitements antituberculeux antérieurs.

Dans notre étude, le contact avec un cas de tuberculose résistante était un facteur de risque significatif de la tuberculose pharmaco-résistante et le nombre insuffisant des patients sous traitement de 2^{ème} ligne (moins de 50%) expliqueraient à long terme l'augmentation du nombre de la tuberculose multirésistante dans cette ville. Le constat est le même en termes de facteur de risque de cette maladie avec le nombre de personne vivant sous le même toit avec le patient au Maroc [12]. Plus le nombre des patients pharmaco-résistants seraient en attente du traitement de 2^{ème} ligne, plus le risque de contamination de la tuberculose pharmaco-résistante ne cesserait d'augmenter. En effet, dans notre étude 37,5% des patients TB-RR/MR avaient notifiés le contact avec un sujet pharmaco-résistant. Il ressortait que le contact avec un patient pharmaco-résistant exposait 6,9 fois (IC= 2,66 -18,77) plus au risque de résistance à la rifampicine que l'absence de contact avec un patient pharmacorésistant. La tuberculose pharmacorésistante est une menace évidente. En effet 600.000 nouveaux cas sont enregistrés dans le monde. Elle constitue une préoccupation majeure. La prise en charge thérapeutique s'impose dans tous les pays y compris le Congo. Elle nécessite des stratégies codifiées et appliquées selon chaque programme de lutte contre la tuberculose. La culture et les tests de sensibilité sont systématiques en cas de détection de la résistance à la rifampicine à travers Xpert MTB-RIF [9]. L'absence d'un laboratoire de cultures et des tests de sensibilité était un handicap dans la prise en charge et le suivi des patients atteints de la tuberculose pharmaco-résistante dans notre série. C'est l'une des raisons du nombre insuffisant des patients sous traitement de 2^{ème} ligne. En Afrique du Sud grâce à leur

plateau technique et la disponibilité des antituberculeux, plus de 50% des patients ont bénéficié du traitement de 2^{ème} ligne (491 patients sur un total de 747 patients TB-RR) [13].

CONCLUSION

L'examen de la biologie moléculaire tel que le Xpert MTB/RIF nous a permis de dépister des cas TB-RR et non de TB-MR. Moins de 25% soit 13 patients sur 88 de nos patients avaient bénéficié d'une culture et d'un traitement de 2^{ème} ligne. Les examens complémentaires comme les cultures et les tests de sensibilité sont utiles pour assoir le diagnostic de tuberculose multirésistante ou ultrarésistante et de tester les antituberculeux. Cependant ces examens ne sont pas disponibles pour le moment dans notre pays. De même les médicaments de seconde ligne sont en quantité insuffisante.

CONFLIT D'INTERET

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

- [1] WHO. Global tuberculosis. Report 2017
- [2] Tiaray M, Rajaorifetra J, Ravahatra K, Ramaro B, Raharimanana RN, Ralison A. Les cas de retraitement de la tuberculose observés à l'unité de pneumologie au CHU Mahajanga, Madagascar (2008-2001). *Rev Med Madag* 2015; 5(2):566-70.
- [3] Varaine F, Henkens M, Grouzard V. Tuberculose 3^{ème} édition 2010, 161
- [4] WHO. Global tuberculosis. Report 2018
- [5] WHO. Global tuberculosis. Report 2016
- [6] Ahui BJM, Horo K, Bakayoko AS, Kouassi AB, Anon JC, Brou-Gode VC et al. Evaluation du traitement de la tuberculose multi résistante en Côte d'Ivoire entre 2008 et 2010. *Rev pneumol clin* 2013 ; 69(6) : 315-19.
- [7] Ouédraogo SM, Ouédraogo AR, Birba E, Ouédraogo G, Badoum G, Boncoungou Nikiéma K et al. Tuberculose multirésistante à Bobo-dioulasso : Aspects épidémiologiques, cliniques, radiologiques et évolutifs. *Rev Afric Med Inter* 2014 ; 1(2) : 30-4.

- [8] Audu ES, Gambo MS, Yakubu AA. Mycobacterium tuberculosis résistant à la rifampicine dans l'état de Nasarawa, Nigéria. *Niger J Basic Clin Sci* 2017 ; 14 :21-5.
- [9] Mazzola E, Aroslo M, Nava A, Fanti D, Gesu G, Farina C. Performance of real-time PCR Xpert MTB/RIF in diagnosing extrapulmonary tuberculosis. *Le Infezioni in Medicina* 2016; 4: 304-9.
- [10] Affolabi D, Adjogba OABG, Tanimomo-Kledjo B, Gninafon M, Anagonou SY, Portaels. Anti-tuberculosis drug resistance among new and previously treated pulmonary tuberculosis patients in Cotonou, Benin. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(11): 1221-4.
- [11] PNLT (Congo). Rapport technique 2017
- [12] Bennani K, Elhassani S, Ottmani S, Pirou Y, Sghiar M, Youbi M, Maaroufi A. Enquête de prévalence nationale de la résistance aux médicaments antituberculeux au Maroc Décembre 2013 - Octobre 2014. *Bulletin d'Epidémiologie et de Santé Publique* 2018 ; 75(50) :19-24.
- [13] Shean KP, Willocx PA, Siwendu SN, Laserson KF, Gross L, Kammerer S et al. Résultats du traitement et suivi des patients atteints de tuberculose à germes multi-résistants, West Coast/Winelands, Afrique du Sud, 1992-2002. *Int J Tuberc Dis* 2008; 12 (10):1182-9.