

Tuberculose multirésistante à l'hôpital d'instruction des armées de Libreville (Gabon) à propos de 16 cas

Multi-resistant tuberculosis at the *hôpital d'instruction des armées de Libreville (Gabon)* about 16 cases

D. MOUNGUENGUI · M. ONDOUNDA · J.M. MANDJI LAWSON · M. FABRE · L. GAUDONG · L. MANGOUKA · C. MAGNE · J.R. NZENZE · P. L'HER

Reçu le 20 avril 2011 ; accepté le 20 septembre 2011
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2011

Résumé L'OMS estime que les formes multirésistantes constituent entre 1 et 20 % des cas de tuberculose dans le monde. Au Gabon, cette proportion est estimée à 1,9 %. Dans cette étude descriptive allant de mars 2006 à août 2010, nous rapportons 16 cas de tuberculose multirésistante (MDR) sur 24 échantillons suspects de résistance (persistance de la symptomatologie clinique et radiologique après trois mois de traitement bien conduit) aux antituberculeux de première ligne. Ce travail est réalisé en collaboration avec le laboratoire de mycobactéries de l'hôpital d'instruction des armées Percy de Clamart. *Pour citer cette revue : Bull. Soc. Pathol. Exot. 105 (2012).*

Mots clés Tuberculose multirésistante · MDR · Diagnostic · Traitement · Gabon · Afrique intertropicale

Abstract According to WHO estimates, between 1 and 20% of tuberculosis cases in the world are multiresistant. In Gabon, this prevalence is estimated at 1.9%. In this forward-looking study from March 2006 to August 2010, we report 16 cases of multi-resistant tuberculosis out of 24 suspected resistant samples (persistence of the clinical and radiological signs after three months of well conducted treatment with first-line anti-tuberculous drugs). This study is realized in association with the laboratory of myco-

bacterium of the Percy military teaching hospital, Clamart, France. *To cite this journal: Bull. Soc. Pathol. Exot. 105 (2012).*

Keywords Multi drug resist tuberculosis · MDR · Diagnosis · Treatment · Gabon · Sub-Saharan Africa

Introduction

L'objectif de cette étude est de montrer la réalité des formes multirésistantes de la tuberculose au Gabon.

Matériel et méthodes

De mars 2006 à août 2010, 24 patients en échec de traitement antituberculeux à l'hôpital d'instruction des armées de Libreville, Gabon, ont bénéficié de culture et antibiogramme au centre de référence des mycobactéries du service de santé des armées de l'hôpital à Percy, Clamart. Avant l'admission dans notre structure, ces patients avaient déjà reçu un traitement dans un autre établissement. L'échec thérapeutique est défini chez les patients sous traitement antituberculeux conventionnel depuis au moins trois mois, selon les critères suivants :

- persistance de la symptomatologie clinique avec parfois apparition de formes multifocales ;
- aggravation de l'image radiologique ;
- persistance de BAAR à l'examen microscopique des crachats. Cet examen microscopique des crachats est réalisé dix jours après le début du traitement puis à j20 et à j30. Si la présence des BAAR persiste, on effectue une recherche tous les 15 jours, jusqu'à la déclaration de l'échec thérapeutique.

D. MOUNGUENGUI (✉) · M. ONDOUNDA · J.M. MANDJI LAWSON · L. GAUDONG · L. MANGOUKA · C. MAGNE · J.R. NZENZE
Hôpital d'instruction des armées OBO,
BP 20404 Libreville, Gabon
e-mail : diosdado2002@yahoo.fr

M. FABRE · P. L'HER
Hôpital d'instruction des armées Percy,
101, avenue Henri-Barbusse,
F-92140 Clamart, France

Une fois ces critères réunis, les crachats sont conditionnés selon la méthode de triple emballage, puis envoyés en France à l'hôpital d'instruction des armées Percy de Clamart par voie aérienne. À Percy, on applique les tests suivants :

- amplification génique (PCR) du complexe tuberculosis ;
- Génotype[®] MTBDRplus (Hain Lifescience), détectant les gènes de résistance à R et H ;
- culture sur milieu liquide MGIT[®] (Mycobacteria Growth Indicator Tube, Becton Dickinson), pour les antibiotiques (AB) de première ligne ;
- culture sur milieu de Löwenstein méthode des proportions pour les AB de deuxième ligne.

Résultats

Vingt-quatre patients ont répondu à nos critères cliniques de sélection. Parmi eux, 16 (neuf hommes et sept femmes) étaient réellement porteurs d'une souche de BK résistante. L'âge médian des patients présentant une tuberculose résistante était de 23 ans [20–43]. Les autres caractéristiques sociodémographiques figurent dans le Tableau 1. La mycobactérie la plus fréquente était *Mycobacterium tuberculosis*. Le profil de résistance de chaque souche de bacille tuberculeux est résumé dans le Tableau 2.

Discussion

La tuberculose multirésistante (MDR) est une préoccupation émergente de la médecine dont se sont emparés le grand public et la presse internationale. C'est un domaine qui préoccupe l'OMS au vu de plusieurs travaux consacrés à ce sujet [18–20,22].

Le phénomène prédomine en Europe de l'Est et dans les pays de l'ex-URSS [3], mais aucun continent n'est épargné [7,14,15,25,27].

Les statistiques de l'Afrique francophone sont rares [4,10,11,23], comparées aux nombreuses publications venant de l'Afrique du Sud [2,9,12,13,26].

Notre travail concerne des patients jeunes, avec un âge moyen de 32 ans. La prédominance masculine dans notre étude est retrouvée dans la plupart des travaux [4,10,16].

Tous nos patients ont une sérologie rétrovirale négative selon les méthodes Elisa et western blot. Ce résultat semble étrange quand on sait que la prévalence du VIH au Gabon est de l'ordre de 5,9 % [21]. Cela peut s'expliquer par la taille réduite de notre échantillon. Dans une étude réalisée au Mozambique (pays ayant des caractéristiques sociodémographiques voisines de celles du Gabon), les auteurs trouvent 36,9 % de co-infection VIH–MDR–TB sur un échantillon de 937 patients [24]. Les résultats de notre étude montrent qu'en dehors du VIH, il peut exister d'autres facteurs de risque de tuberculose résistante. Vashakidze et al.

Tableau 1 Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques chez les patients présentant une tuberculose résistante / *Sociodemographic, clinic and biological characteristics among patients with resistant tuberculosis.*

Patients	Sexe	Âge (année)	VIH	Nationalité	Date du diagnostic	Durée hospitalisation	Germe	Type de résistance
1	F	39	Neg	Nigéria	31/05/2007	Externe	Tuberculosis	Acquise
2	F	27	Neg	Gabon	18/02/2008	21 jours	Tuberculosis	Acquise
3	M	34	Neg	Gabon	17/04/2008	30 jours	Tuberculosis	Acquise
4	M	31	Neg	Mali	06/05/2008	Externe	Tuberculosis	Acquise
5	F	33	Neg	Gabon	06/05/2008	91 jours	Tuberculosis	Acquise
6	M	32	Neg	Gabon	02/06/2008	Externe	Tuberculosis	Acquise
7	M	37	Neg	Gabon	21/08/2008	45 jours	Africanum	Acquise
8	M	20	Neg	Gabon	21/08/2008	40 jours	Tuberculosis	Acquise
9	F	33	Neg	Gabon	26/12/2008	50 jours	Africanum	Acquise
10	F	40	Neg	Gabon	09/02/2009	14 jours	Africanum	Acquise
11	M	23	Neg	Gabon	25/02/2009	21 jours	Tuberculosis	Acquise
12	F	38	Neg	Gabon	03/06/2009	Externe	Tuberculosis	Acquise
13	M	38	Neg	Gabon	28/10/2009	60 jours	Tuberculosis	Acquise
14	M	36	Neg	Gabon	17/05/2010	45 jours	Africanum	Acquise
15	M	43	Neg	Gabon	29/07/2010	Externe	Tuberculosis	Acquise
16	F	20	Neg	Gabon	16/08/2010	Externe	Tuberculosis	Acquise
Total	7 F 9 H		Tous neg	14 NAT 2 ETR		8 Hosp. 6 Ext.	12 Tuberculosis 4 Africanum	16 acquises

Tableau 2 Antibiogramme des patients présentant une résistance aux antituberculeux / *Antibiogram of patients with resistance to antituberculosis drugs.*

Patients	R	H	Z	E	S	FQ	CLA	LZD	PAS	ETH	CS	AKN
1	r	r	s	s	r	s	r	s	—	—	—	s
2	r	r	r	r	r	s	r	s	s	s	s	s
3	r	r	s	s	r	s	r	s	s	s	s	s
4	r	r	r	r	s	s	r	s	s	s	r	s
5	r	r	r	r	s	s	r	s	s	s	r	s
6	r	r	s	s	s	s	r	s	—	—	—	s
7	r	r	s	s	s	s	r	s	—	—	—	s
8	r	r	s	s	r	s	r	s	s	s	r	s
9	r	r	s	s	r	s	s	s	s	r	r	s
10	r	r	r	r	r	s	r	s	s	s	r	s
11	r	r	s	s	s	s	r	s	—	—	—	s
12	r	r	r	s	s	r	r	s	—	—	—	s
13	r	r	s	s	r	s	r	s	s	—	—	s
14	r	r	r	s	s	r	r	s	s	—	—	r
16	r	r	r	r	s	r	r	s	s	—	—	r
16	r	r	r	s	s	r	r	s	s	—	—	r
Total	16/16	16/16	8/16	6/16	8/16	4/16	15/16	0/16	0/11	1/7	5/7	3/16

R : rifampicine ; H : isoniazide ; Z : pyrazinamide ; E : éthambutol ; S : streptomycine ; FQ : quinolones ; CLA : clarythromycine ; LZD : linézolide ; PAS : acide para-aminosalicylique ; ETH : éthionamide ; CS : cyclosérine ; AKN : amikacine.

[28] ont retrouvé comme facteurs de risque : la promiscuité, les parents de patients traités pour tuberculose et les patients précédemment traités pour tuberculose. Ces différents facteurs sont aussi rapportés par Olusoji et Eltayeb qui insistent surtout sur les antécédents de traitement antituberculeux [17]. Notre travail retrouve les mêmes constatations. Cependant, Andrews et al. ne trouvent pas de différence significative entre les patients VIH positif et VIH négatif porteurs d'une MDR [2]. Haltiti et al., qui rapportent une étude concernant 23 patients immunocompétents tous porteurs d'une MDR, ne donnent pas de raisons claires d'une telle situation [6]. La Tunisie n'est pas un pays très touché par le VIH, car la prévalence du VIH y est très faible par rapport aux pays subsahariens, mais il ne faut pas aussi perdre de vue les mutations chromosomiques spontanées des gènes cibles des AB [1].

Le germe isolé est une mycobactérie *M. tuberculosis* dans 75 % des cas et *Mycobacterium africanum* dans le reste des cas. Plusieurs études rapportent une prédominance de *M. tuberculosis* similaire [4,10,11,14]. Quant à la résistance aux antituberculeux de première ligne, on relève 100 % de résistance à la rifampicine et à l'isoniazide. Une donnée nous préoccupe, c'est la résistance élevée au pyrazinamide (50 %) et à l'éthambutol (31 %), même si notre échantillon est très modeste. En Afrique de Sud, où l'on maîtrise les problèmes de multirésistance, dans un échantillon plus conséquent de 127 MDR, on relève une résistance au pyrazinamide chez

68 patients, soit 53 %. Parmi ces 68 cas, la résistance est due, chez 63 d'entre eux, à la mutation du gène *pncA* [19]. Un autre travail sud-africain, toujours étudiant l'identification des mutations chromosomiques qui confèrent la résistance à l'éthambutol, a trouvé 20 % de résistance dans un échantillon de 235 patients MDR. Cette mutation portait sur le codon 306 du gène cible de l'éthambutol [8]. Ce type de résistance pose un problème de prise en charge dans notre pays, où il manque énormément d'AB de deuxième ligne et où les ruptures de stock sont monnaie courante.

Concernant les AB de deuxième ligne, on relève 25 % de résistance aux quinolones, 18 % à la kanamycine et 94 % aux macrolides. On ne note pas de résistance aux linézolides ni à l'acide para-aminosalicylique pour les souches testées. La résistance aux quinolones, à la kanamycine et à la clarythromycine nous a permis de retenir le diagnostic de tuberculose ultrarésistante dans trois cas, comme défini dans la littérature [5].

Parmi les 16 patients, trois sont guéris, quatre sont perdus de vue, trois décédés avant traitement et deux décédés à 13 et 14 mois du traitement, respectivement d'un accident de voie publique et d'une insuffisance cardiaque congestive secondaire à une cardiopathie dilatée d'origine éthylique. Les quatre patients en attente de traitement constituent une source potentielle de dissémination de la maladie. Le coût de ce traitement très élevé de l'ordre de 250 € par mois est supporté en totalité par la famille. Pour les huit patients non

inclus, la supervision du traitement avait permis d'obtenir la guérison.

Conclusion

La MDR est une réalité dans notre pays le Gabon. Elle pose un problème diagnostique et thérapeutique par manque d'un laboratoire efficace doté de techniques de pointe (amplification génique, culture sur milieu liquide MGIT et la détection des gènes de résistance) et par l'absence d'AB de deuxième ligne. La présence des formes ultrarésistantes vient compliquer une situation déjà chaotique.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Ahmad S, Mokaddas E (2009) Recent advances in the diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Respir Med* 103 (12):1777–90 [Epub 2009 Aug 5]
- Andrews JR, Shah NS, Gandhi N, et al (2007) Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: implications for the HIV epidemic and antiretroviral therapy rollout in South Africa. *J Infect Dis* 196(S3):482–90
- Benfenatki N (2009) La tuberculose multirésistante. *Rev Med Interne* 30S:268–72
- Bercion R, Kuaban C (1998) Résistance de *Mycobacterium tuberculosis* complexe aux principaux antibactériens à Yaoundé, Cameroun. *Bull Soc Pathol Exot* 91(3):199–202 [http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T91-3-1860.pdf]
- Blanc FX (2006) Tuberculose : encore plus fort que la multirésistance. *Rev Mal Respir* 23(15):86–8
- Haltiti R, Zarrouk M, Merdassi H, et al (2007) La tuberculose multirésistante du sujet immunocompétent dans la région du Nord-Est de la Tunisie : à propos de 43 cas. *Rev Mal Respir* 24 (HS1):113
- James P, Gupta R, Christopher DJ, et al (2011) MDR- and XDR-TB among suspected drug-resistant TB patients in a tertiary care hospital in India. *Clin Respir J* 5(1):19–25
- Johnson R, Jordan AM, Pretorius L, et al (2006) Ethambutol resistance testing by mutation detection. *Int J Tuberc Lung Dis* 10(1):68–73
- Johnson R, Streicher EM, Louw GE, et al (2006) Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr Issues Mol Biol* 8(2):97–111
- Kabedi MJ, Kashongwe M, Kayembe JM, et al (2007) Résistance primaire de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux à Kinshasa, République démocratique du Congo. *Bull Soc Pathol Exot* 100(4):275–6 [http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T100-4-3022-2p.pdf]
- Koeck JL, Bernatas JJ, Gerome P, et al (2002) Épidémiologie de la résistance aux antituberculeux des souches du complexe *Mycobacterium tuberculosis* isolées d'adénopathies à Djibouti. Étude prospective réalisée en 1999. *Med Trop* 62(1):70–2
- Kvasnovsky CL, Cegielski JP, Erasmus R, et al (2011) Extensively drug-resistant TB in Eastern Cape, South Africa: high mortality in HIV-negative and HIV-positive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 57(2):146–52
- Louw GE, Warren RM, Donald PR, et al (2006) Frequency and implications of pyrazinamide resistance in managing previously treated tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 10(7):802–7
- Lumb R, Bastion I, Carter R, et al (2009) Tuberculosis in Australia: bacteriologically confirmed cases and drug resistance, 2007. A report of the Australian Mycobacterium Reference Laboratory Network. *Commun Dis Intell* 33(3):298–303
- Migliori GB, D'Arcy Richardson M, Sotgiu G, Lange C (2009) Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in the West. Europe and United States: epidemiology, surveillance, and control. *Clin Chest Med* 30(4):637–65
- Nech MA, Ould Abdoullah Sejad MM, Toloba Y (2009) La tuberculose pulmonaire multirésistante : à propos de 60 cas. *Rev Mal Respir* 26(HS1):137
- Olusoji D, Eltayeb O (2011) Prevalence and risk factors associated with drug resistant TB in South West, Nigeria. *Asian Pac J Trop Med* 4(2):148–51
- OMS (2007) La tuberculose multirésistante et ultrarésistante. EUR/TB/FS03
- OMS (2008) Anti-tuberculosis drug resistance in the World. Fourth Global Report
- OMS (2009) Tuberculose multirésistante et ultrarésistante : prévention et lutte
- OMS (2009) Stratégie de coopération de l'OMS avec les pays 2008–2013. Gabon [http://www.who.int/countries/gab/fr]
- OMS (2011) Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015. Progress report 2011
- Ouédraogo M, Ouédraogo SM, Coulibaly YG, et al (1999) Tuberculose à bacilles multirésistants en zone de forte prévalence : à propos de huit cas. *Med Afr Noire* 46(8/9)
- Samo Gudo P, Cuna Z, Coelho E, et al (2011) Is multidrug-resistant tuberculosis on the rise in Mozambique? Results of a national drug resistance survey. *Eur Respir J* 38(1):222–4
- Sánchez-Pérez HJ, Díaz-Vázquez A, Nájera-Ortiz JC, et al (2010) Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in Los Altos, Selva and Norte regions, Chiapas, Mexico. *Int J Tuberc Lung Dis* 14 (1):34–9
- Schaaf HS, Moll AP, Dheda K (2009) Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in Africa and South America: epidemiology, diagnosis and management in adults and children. *Clin Chest Med* 30(4):667–83
- Tang S, Zhang Q, Yu J, et al (2011) Extensively drug-resistant tuberculosis, China. *Emerg Infect Dis* 17(3):558–60
- Vashakidze L, Salakaia A, Shubladze N, et al (2009) Prevalence and risk factors for drug resistance among hospitalized tuberculosis patients in Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis* 13(9):1148–53