

## Résistance primaire de *Mycobacterium tuberculosis* aux anti-tuberculeux à Kinshasa, République Démocratique du Congo.

M.J. Kabedi (1), M. Kashongwe (2), J.M. Kayembe (2), D. Mumba Ngoyi (1), P. Mampasi (1), P. Mbaya (1), K. Fissette (3), J. Verhaegen (4), F. Portaels (3) & J.J. Muyembe-Tamfum (1)

(1) Service de microbiologie, Cliniques universitaires de Kinshasa, BP 804, Kinshasa 11, République Démocratique du Congo. E-mail : jjmuyembe@yahoo.fr

(2) Département de médecine Interne, Cliniques universitaires de Kinshasa, BP 123 Kinshasa 11, République Démocratique du Congo.

(3) Institut de médecine tropicale, 155 Nationalestraat, B-2000 Anvers, Belgique.

(4) Département de microbiologie, KUL/Leuven, Belgique.

Courte note n° 3022. "Biologie clinique". Reçue le 1<sup>er</sup> octobre 2006. Acceptée le 17 avril 2007.

**Summary:** Primary resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to anti-tuberculosis drugs in Kinshasa, (DRC).

In a descriptive cross-sectional study carried out in Kinshasa between July 2003 and January 2004, we determined the prevalence of the primary resistance of *M. tuberculosis* to first-line anti-tuberculosis drugs. The antibiogram was performed with the proportion method on 301 isolates from patients who all had a first episode of pulmonary tuberculosis with positive microscopy (TPM+) and who had not received any anti-tuberculosis treatment before.

The primary resistance rate reached 43,5%; it reached 31,6% in 1990 (4). The multi-drug-resistance rate (MDR-TB) notified as resistant to both rifampicine and isoniazide rose to 5.3%.

This rate of primary resistance is among the highest in Africa. The emergence of the resistant strains and specially the multi-drug-resistant strains (MDR-TB) in Kinshasa requires a regular assessment of these phenomena which threaten seriously the implementation of the national tuberculosis control programme.

### Introduction

L'approche actuelle de la lutte contre la tuberculose repose essentiellement sur la surveillance et la détection passive des cas infectieux, suivies de leur traitement adéquat en recourant à la stratégie DOTS (*Directly Observed Treatment Short Course*).

En 1991, l'Assemblée mondiale de la santé s'était fixée par une résolution deux objectifs majeurs pour l'an 2000 : celui de détecter 70 % de tous les cas estimés infectieux et d'en guérir au moins 85 % (6, 7, 8).

Mais ces objectifs sont loin d'être atteints, à cause, entre autres, de l'émergence des souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes aux anti-tuberculeux. La circulation actuelle des souches de *M. tuberculosis* multi-résistantes (MDR-TB) compromet davantage l'espoir d'atteindre ces objectifs dans la plupart des pays africains. C'est pourquoi, en République Démocratique du Congo, nous avons estimé nécessaire d'organiser des évaluations périodiques de la résistance de *M. tuberculosis*, afin d'en déterminer le profil et la prévalence. La première évaluation a eu lieu à Kinshasa en 1991. La présente étude a pour objectif de déterminer la prévalence de la résistance primaire de *M. tuberculosis* à Kinshasa, 20 ans après cette première évaluation.

### Patients et méthodes

En juillet 2003 et janvier 2004, 310 patients atteints de tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive (TPM+)

ont été enrôlés dans la présente étude, après avoir donné leur consentement éclairé. Ils étaient 166 hommes (54 %) et 135 femmes (46 %), le sex-ratio étant de 1,2. L'âge moyen des patients était de 31,3 ans, avec des extrêmes allant de 11 à 69 ans. Les patients, dont le statut sérologique vis-à-vis du VIH était inconnu, ont été enrôlés dans les mêmes centres de dépistage de tuberculose (CDT) que ceux étudiés par KASHONGWE (cliniques universitaires de Kinshasa, CDT Kabinda, centre de santé Boyambi, centre de santé Elikya et centre de santé Elonga).

Le diagnostic de la tuberculose a été retenu après 2 examens directs de frottis de crachats positifs, colorés par la technique de Ziehl-Neelsen. Les souches isolées sur le milieu de Lowenstein-Jensen ont été identifiées selon les critères culturels et biochimiques classiques. L'antibiogramme a été réalisé de manière directe, par la méthode de proportions selon CANETTI *et al.* (2). Les antibiotiques de première ligne recommandés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont été utilisés avec les concentrations critiques suivantes (2, 6) :

- rifampicine (RMP) : 40 µg/ml
- isoniazide (INH) : 0,2 µg/ml
- streptomycine (SM) : 4 µg/ml
- éthambutol (EMB) : 2 µg/ml

**Mycobacterium tuberculosis  
tuberculosis  
primary resistance  
MDR-TB  
Kinshasa  
Democratic Republic of Congo  
Sub-Saharan Africa**

**Mycobacterium tuberculosis  
tuberculose  
résistance primaire  
MDR-TB  
Kinshasa  
République Démocratique du Congo  
Afrique intertropicale**

Figure 1.

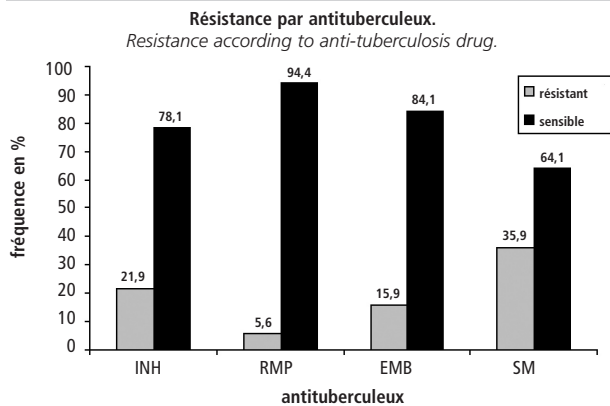


Tableau I.

**Synthèse du profil des résistances aux anti-tuberculeux des souches de *M. tuberculosis* isolées à Kinshasa.**

*Synthesis of the profile of resistances to anti-tuberculosis drugs of *M. tuberculosis* isolated strains in Kinshasa.*

caractéristiques	nombre de souches
<b>type de monorésistance</b>	
fSM (streptomycine)	38 (12,6 %)*
INH (isoniazide)	13 (4,3 %)
RMP (rifampicine)	0 (0,0 %)
EMB (éthambutol)	4 (1,3 %)
<b>total</b>	<b>55 (18,2 %)</b>
<b>associations de résistances type INH+ RMP</b>	
INH+RMP	2 (0,7 %)
INH+RMP+EMB	1 (0,3 %)
INH+RMP+SM	6 (2,0 %)
INH+RMP+EMB+SM	7 (2,3 %)
<b>total</b>	<b>16 (5,3 %)</b>
<b>associations de résistances type INH+autres</b>	
INH+SM	24 (8,0 %)
INH+EMB	2 (0,7 %)
INH+EMB+SM	11 (3,6 %)
<b>total</b>	<b>37 (12,3 %)</b>
<b>autres types d'associations de résistance</b>	
RMP+EMB	1 (0,3 %)
EMB+SM	22 (7,3 %)
<b>total</b>	<b>23 (7,6 %)</b>

\* pourcentage calculé sur l'ensemble des souches de BK isolées.

SM : streptomycine; INH : isoniazide; RMP : rifampicine; EMB : éthambutol.

## Résultats

Pendant les 6 mois de cette étude, 301 souches de *M. tuberculosis* et 2 souches de mycobactéries atypiques ont été isolées chez les nouveaux patients n'ayant pas d'antécédents de traitement antituberculeux. 7 cultures contaminées ont été éliminées. Au total, 170 souches (56,5 %) étaient sensibles aux 4 antituberculeux testés, contre 131 souches (43,5 %) résistantes à au moins un anti-tuberculeux. Le taux de la résistance primaire cumulé était de 43,5 %.

Les taux de résistance les plus élevés étaient observés respectivement vis-à-vis de la streptomycine (35,9 %), de l'isoniazide (21,9 %) et de l'éthambutol (15,9 %) (figure 1). La résistance vis-à-vis de la rifampicine était la plus basse (5,6 %). Les différents types d'association de résistance observés sont résumés dans le tableau I. 55 souches (18,3 %) étaient résistantes à l'un ou l'autre des 3 antituberculeux testés : streptomycine (12,6 %), isoniazide (4,3 %) ou éthambutol (1,3 %). 16 souches (5,3 %) étaient résistantes aux combinaisons INH et RMP (0,66 %), INH+RMP+EMB (0,3 %), INH+RMP+SM.

## Discussion

La lutte contre la tuberculose repose sur l'interruption de la chaîne de transmission par une détection rapide des cas et leur traitement adéquat (7). Pour atteindre ces objectifs

majeurs de la lutte antituberculeuse, l'OMS a initié et étendu la stratégie DOTS (7, 10).

La résistance des mycobactéries aux antituberculeux est un phénomène qui se répand dans le monde entier. Elle est aussi un facteur déterminant pour l'éradication de la tuberculose (6). Le taux de résistance primaire (43,5 %) observé dans cette étude est supérieur à celui (31,6 %) rapporté en 1990 par KASHONGWE *et al.* (4). Il sied de signaler que ce travail a été réalisé dans la même population étudiée par KASHONGWE. Ce taux dépasse de loin ceux des autres pays africains, comme l'Afrique du Sud (6,9 %), le Maroc 23,9 %, le Cameroun 31,8 %, le Bénin (18,5 %), le Kenya (14,4 %) et le Malawi (11,8 %) (1, 3, 5, 8, 9, 10). Il était donc important d'actualiser ces résultats et d'évaluer l'ampleur du problème.

Le haut taux de résistance primaire observé vis-à-vis de la streptomycine, de l'isoniazide et de l'éthambutol pourrait s'expliquer par le fait que ces antibiotiques sont généralement mal conservés et utilisés massivement dans la communauté sans prescription médicale. Certains d'entre eux, par exemple la streptomycine, sont en usage depuis 1996. La relation entre les souches résistantes et le nombre de bacilles alcool-acido-résistants (BAAR) n'a pas été abordée. De plus, le statut d'immuno-dépression des patients (VIH) n'était pas connu au départ.

## Conclusion

L'émergence des souches MDR-TB est un phénomène mondial fort préoccupant qui a été signalé notamment en Thaïlande (4,2 %), en Chine (4,5 %), en Corée (1,6 %), en Pologne (0,6 %) et en Afrique du Sud (1,1 %) (6, 7).

Le taux de MDR-TB (5,3 %) trouvé dans cette étude constitue une menace certaine pour les efforts de contrôle de la tuberculose à Kinshasa. C'est la raison pour laquelle la surveillance pour le dépistage de la tuberculose a été renforcée, en collaboration avec la Fondation Damien.

## Références bibliographiques

- BAGDADI, LAZRAQ R, IBRAHIMY S, BOUAYAD Z, GUINET R & BENSLIMANE A – Survey of primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Casablanca, Morocco. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1997, 1, 309-313.
- CANETTI G, RIST N & GROSSET J – Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions. *Rev Tuberc Pneumol*, 1963, 27, 217-272.
- HAWKEN MP, MUHINDI DW, TCHAKAYA JM, BHATT SM, NG'ANG'A TLW & PORTER JDHT – Under-diagnostic of smear-positive pulmonary tuberculosis in Nairobi, Kenya. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5, 360-363.
- KASHONGWE M, MUYEMBE-TAMFUM JJ, LURHUMA Z, DIJASSA & KALONDA R – Résistance primaire aux antituberculeux et infection à VIH à Kinshasa en 1990. *Journal Africain des sciences bio-médicales*, 1995, 2, 7-10.
- KUABAN C, BERCION R, NOESKA J, CUNIN P, NKAMSSE P & NGO NIOBE S – Anti-tuberculosis drug resistance in the west province of Cameroun. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4, 356-360.
- ORG MOND SANTÉ – Guide pour la surveillance de la résistance bactérienne aux médicaments antituberculeux 1997.WHO/TB/96.216.
- ORG MOND SANTÉ – Principes pour la prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants. WHO/TB/96.210.
- SABAI PHYU, TI TI, ROLAND JUREEN, THANDAR HMUN, HIAING MYINT *et al.* – Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* among new tuberculosis patients, Yangon, Myanmar. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9, 274-276.
- SCHAAF HS, GIE RP, BEYERS N, SIRGEL FA, KLERK PJ & DONALD R – Primary drug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4, 1149-1155.
- TRÉBUCQ A, ANAGONOU S & GNINASON M – Primary and acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to antituberculosis drugs in Bénin after 12 years of short-course chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999, 3, 466-470.