

Evaluation thérapeutique de la tuberculose pulmonaire à bacille multirésistant : étude de cohorte historique aux Cliniques Universitaires de Kinshasa
Assessment of treatment of multidrug resistant tuberculosis: historic cohort study from Kinshasa University Hospital

Kashongwe MI¹, Bakebe MA¹, Nguen O¹, Kabengele BO¹, Woyam A², Bidiaka MC², Kayembe JM¹

Correspondance

Innocent Kashongwe, Université de Kinshasa, Cliniques Universitaires de Kinshasa, Service de Pneumologie ; e-mail : ikashongwe@hotmail.fr

Summary

Context and objective. MDR TB treatment is challenging, mainly in underresourced countries, also the most affected. We aimed to assess its efficiency at The University Hospital of Kinshasa (UHK)

Methods. A historic cohort descriptive of 45 MDR-TB patients (confirmed by culture sputum and receiving a standardized MDR TB regimen treatment including Ofloxacin, Prothionamide, Cycloserine, Ethambutol, Pyrazinamide for 24 months, and Kanamycin during the first 6 months) followed between 2009 and 2012 at Kinshasa University Hospital. The endpoint of the study was outcomes (success, failure, side effects of treatment and death).

Results. Out of 45 patients included, sixteen patients (35.6%) had favorable outcome. However, twenty-nine patients (64.4%) experienced an adverse outcome: failure treatment in one (2.2%), twelve others were died (26.6%). Conversion of sputum cultures occurred within 2.2 ±1.2 months. Side effects of regimen treatment reported included epigastralgia (13.3%), arthralgia (8.9%), deafness (6.7%) and behavioural disorders (6.7%).

Conclusion. The evolution of tuberculosis was unfavourable in two out of three patients receiving standardized MDR-TB regimen treatment. Further randomized and interventional studies regarding MRD-TB are urgently required.

Keywords: outcome, MDR-TB, standardized regimen treatment, DR Congo

Article information

Received date: 1 April 2016

Accepted date: 20 March 2017

1 Cliniques Universitaires de Kinshasa, Service de Pneumologie, RD Congo

2 Service de pneumologie Cliniques Universitaires de Kinshasa, RD Congo

Résumé

Contexte et objectif. Le traitement de la tuberculose multirésistante (TB MR) demeure encore un challenge en Afrique subsaharienne. L'objectif de la présente étude était d'évaluer le traitement de la TB MR aux Cliniques Universitaires de Kinshasa (CUK) qui était le premier centre de traitement TB MR en République Démocratique du Congo (RDC). **Méthodes.** Etude de suivi historique descriptive analysant les dossiers des patients TB MR (confirmé par culture) suivi au service de Pneumologie des CUK entre 2009 et 2012. Tous les patients étaient soumis à un protocole standardisé de traitement basé sur l'association de l'Ofloxacin, le Prothionamide, la Cyclosérine, l'Ethambutol, la Pyrazinamide pendant 24 mois de traitement et la Kanamycine durant la phase intensive de 6 mois.

Résultats. Sur un groupe de 45 patients TB MR, l'évolution sous traitement a été favorable seulement chez seize patients (35,6%) parmi lesquels 3 (6,7%) étaient déclarés guéris. En revanche, elle a été jugée défavorable chez vingt-neuf autres patients (64,4%) dont seize abandons de traitement (35,6%), un échec thérapeutique (2,2%) et douze décès (26,6%). La conversion des cultures de l'expectoration a été observée dans un délai moyen de 2,2 ±1,2 mois (extrêmes : 1- 12 mois) avec un taux de non réalisation des cultures croissant au fil du temps. Les épigastralgies (13,3%), les arthralgies (8,9%), la surdité (6,7%) et les troubles de comportement (6,7%) étaient les principaux effets délétères du traitement rapportés. **Conclusion.** L'évolution de la TB MR sous le schéma thérapeutique d'usage aux CUK avant 2012 a été défavorable chez deux sur trois tuberculeux. Des études interventionnelles randomisées supplémentaires plus élaborées sont à envisager urgemment.

Mots clés : Tuberculose Multirésistante, traitement standardisé, 24 mois, évolution, R D Congo

Historique de l'article

Reçu le 1 avril 2016

Accepté le 20 mars 2017

Introduction

La pharmacorésistance aux médicaments antituberculeux est un problème majeur de santé publique qui compromet les succès remportés en matière de lutte contre la tuberculose.

La tuberculose multirésistante (TB MR) est une tuberculose résistante au moins aux deux antituberculeux majeurs de première ligne, la rifampicine et l'isoniazide (1-4).

En 2015, on a estimé que 580 000 personnes ont développé une tuberculose multirésistante (MR) et/ou TB RR (rifampicine résistant) remplissant les conditions pour un traitement de la tuberculose MR (1). Dix pays représentaient 77 % de l'écart entre la notification de nouveaux cas et le nombre estimé de cas incidents, parmi lesquelles figurent la République démocratique du Congo (RDC).

Jusqu'en 2012, l'accès à certaines molécules de générations récentes était difficile obligeant le programme tuberculose à opter pour des protocoles en fonction des molécules disponibles (2). Le traitement des patients TB MR reste encore délicat, long et onéreux (1-4). Plusieurs régimes standards ont été proposés avec un succès thérapeutique variable (5-9). A cet égard, l'introduction des fluoroquinolones de nouvelles générations avait permis d'améliorer sensiblement le taux de succès thérapeutique (5,9). La tuberculose multi résistante (TB MR) reste un défi pour les programmes de prise en charge de la tuberculose surtout dans les pays en voie de développement (1,10).

En RDC, un protocole de 24 mois, contenant notamment de l'ofloxacine, actuellement abandonné a été utilisé pendant plusieurs années (2-4, 11-14). Les fluoroquinolones (FQs) telles que la levofloxacine, la moxifloxacine et la gatifloxacine ont été introduites dans le traitement de la tuberculose avec une efficacité plus marquée (5-8). Les fluoroquinolones sont par ordre d'efficacité la ciprofloxacine, l'ofloxacine, la levofloxacine, la moxifloxacine et la gatifloxacine (5-11). La supériorité des deux dernières (appelée fluoroquinolones de nouvelle génération) est très nette sur l'ofloxacine. Elles ont cependant une efficacité variable comparées à la levofloxacine : selon certains auteurs leur efficacité est équivalente et pour d'autres les FQs de nouvelle génération ont une efficacité bien supérieure (9).

L'expérience acquise dans la gestion de la tuberculose sensible à Kinshasa a été utilisée pour les patients atteints de cette forme de tuberculose ; il s'agit de la prise en charge ambulatoire avec un traitement directement observé (DOT'S). Cette décision était au départ centralisée aux Cliniques Universitaires de Kinshasa (CUK) jusqu'en 2012 pour être décentralisée par la suite dans 35 CSDT à Kinshasa à l'heure actuelle. Cependant, une évaluation de cette attitude thérapeutique n'a pas encore été formellement réalisée. D'où l'intérêt de combler cette lacune en réalisant le présent travail ayant pour objectif de décrire l'efficacité du régime thérapeutique standardisé de 24 mois de la TB MR afin de déceler les faiblesses et proposer des voies d'amélioration.

Méthode

Type d'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte historique ayant analysé tous les dossiers des patients TB MR suivis aux CUK entre le 1 janvier 2009 et le 31 décembre 2012. Les critères de jugement étaient l'issue vitale (décès, survivant), l'issue thérapeutique (succès ou guérison, échec) et la survenue des effets secondaires.

Les dossiers retenus devraient contenir une confirmation du diagnostic par la culture sur milieu solide de Loweinstein-Jenssen ainsi qu'une preuve de la résistance à la fois à la rifampicine® et à l'isoniazide (INH). Les dossiers portant d'autres moyens de diagnostic que la culture notamment le Gen X pert seul n'étaient pas pris en compte ; ainsi que ceux des patients traités avec un autre protocole. Sur un total de 101 dossiers, 56 étaient exclus de l'étude faute d'informations exploitables.

Le schéma thérapeutique de la TB MR comprenait 6 mois de phase intensive avec Kanamycine, Ofloxacine, Prothionamide, Cyclosérine, Ethambutol, Pyrazinamide et 18 mois de phase d'entretien sans la Kanamycine. Les doses étaient administrées en fonction du poids des patients.

Définitions opérationnelles

L'issue thérapeutique était définie selon les critères retenus par l'OMS (1-2) :

- 1) La guérison : patient ayant terminé le traitement avec au moins un contrôle de culture négative.
- 2) Le traitement terminé : patient ayant fini son traitement avec frottis négatif sans culture réalisé ou disponible.
- 3) L'Échec : patient ayant un frottis positif ou culture positive à la fin du traitement ou frottis positif persistant après 12 mois de traitement
- 4) Échec d'un traitement de Cat I : nomenclature ancienne actuellement révisée. Elle désigne la présence d'un frottis positif au 5^{ème} mois d'un premier traitement chez un patient jamais traité.
- 5) Échec de retraitement : un frottis resté positif chez un patient déjà traité antérieurement après 5 mois d'un nouveau traitement.
- 6) L'Abandon du traitement : patient avait arrêté son traitement avant le terme pendant plus de deux mois sans reprise de ce dernier
- 7) Le Décès était déclaré lorsqu'il survenait durant le traitement quelle que soit la cause.
- 8) Phénomène fall and rise : ce phénomène décrit une négativation bactériologique durant la première phase du traitement antituberculeux puis une reprise de la positivité avant la fin de ce traitement. La négativation bactériologique initiale est appelée « Fall » ; elle est due à la destruction des bacilles sensibles aux molécules administrées. La reprise de la positivité est appelée « Rise » qui correspond à la sélection et la multiplication des mutants résistants non sensibles aux traitements administrés.
- 9) Traitement bien conduit : lorsque au moins 90% de la cure complète avait été administrée.

Analyse statistique

La saisie, l'encodage et l'épuration des données étaient effectués à l'aide de logiciel Excel 2010 puis exportée sur SPSS version 20.0 pour les analyses statistiques.

Les statistiques descriptives ont consisté à calculer la moyenne et l'écart-type pour les données quantitatives et les proportions (pourcentages) pour les données catégorielles.

Ann. Afr. Méd., Vol 10, n° 2, Mars 2017

Le test de chi-carré de tendance, de Pearson ou exact de Fisher selon le cas ont été réalisés pour comparer les proportions selon le cas. La valeur de $p < 0,05$ était retenue comme seuil de signification statistique.

Les dossiers des patients étaient codés afin de garantir la confidentialité et le respect éthique.

Résultats

Caractéristiques sociodémographiques des patients

Le tableau 1 résume les caractéristiques sociodémographiques des 45 patients étudiés, à l'initiation du traitement standardisé de la TB MR. Il y avait 23 hommes (51,1%) et 22 femmes (49,9%). Leur âge moyen était de $34 \pm 10,8$ ans (extrêmes : 20-65 ans). 88,8% des patients avaient moins de 50 ans. Près de la moitié des patients résidait loin du centre de traitement (44,4%).

Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques des patients

Variables	n = 45	
Age, ans		
Moyenne \pm ET, extrêmes	34,3 \pm 10,8	20 – 65
20 - 29	22	48,9
30 - 39	13	28,9
40 – 49	5	11,1
\geq 50	5	11,1
Sexe n (%)		
Masculin	23	51,1
Féminin	22	49,9
District de provenance n (%)		
Mont-Amba	25	55,6
Funa	6	13,3
Tshangu	6	13,3
Hors Kinshasa	2	4,4
Sans précision	6	13,3

Antécédents de tuberculose et issue des épisodes précédents

Vingt-huit patients (62,2%) étaient en échec de retraitement, neuf (20%) étaient en échec de traitement de première catégorie (Cat I) et huit autres patients (17,8%) n'avaient pas d'antécédent de tuberculose ; il s'agissait des cas-contact.

Sensibilités aux antituberculeux de première ligne

Près de la moitié des patients (22 patients sur 45 soit 48,9%) avait un profil de sensibilité montrant une quadruple résistance aux antituberculeux utilisés en première ligne (tableau 2).

Tableau 2. Distribution des patients selon le profil de sensibilité aux antituberculeux de première ligne à l'initiation du traitement

Type de résistance	n=45	%
RHES	22	48,9
RH	8	17,8
RHE	4	8,9
RHS	4	8,9
RHZ	4	8,9
RHZES	3	6,7

L'issue du traitement actuel

A la fin du schéma thérapeutique appliqué, seize patients (35,6%) ont eu une issue favorable dont 3 patients (6,7%) déclarés guéris et 13 autres patients (28,9%) traitements terminés. En revanche, vingt-neuf patients ont eu une issue défavorable dont seize abandons de traitement (35,6%), un échec thérapeutique (2,2%) et douze décès (26,6%).

Conversion bactériologique

La conversion des cultures de l'expectoration a été obtenue au bout d'un délai moyen de 2,2 ±1,2 mois (extrêmes : 1- 12 mois) avec un taux de non réalisation des cultures croissant.

Les cultures de contrôle n'ont pas été régulières. On a noté cependant, une reprise de la positivité des contrôles chez un patient après 12 mois (Figure 1).

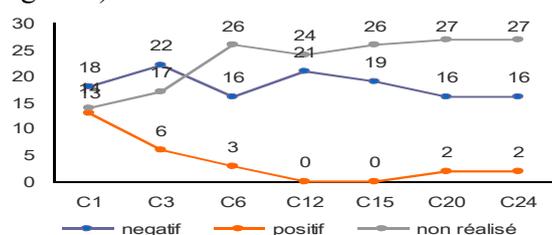


Figure 1. Evolution des cultures sous le schéma thérapeutique appliqué

C= culture de contrôle C1= à 1 mois, C3= à 3 mois, C6= à 6 mois, C12= à 12 mois, C15= à 15 mois, C20= à 20 mois et C24= à 24 mois

Les effets indésirables

Les effets indésirables étaient rapportés chez 75% des patients ; les plus fréquents comprenaient des épigastralgies (13,3%), des arthralgies (8,9%), une surdité (6,7%) et des troubles de comportement (6,7%).

Régularité au traitement

Seul dix-sept patients (37,7%) avaient un traitement bien conduit.

Discussion

La présente étude a évalué l'efficacité thérapeutique d'une cohorte des patients TB MR. Près de la moitié des patients étaient âgés entre 20 et 29 ans (48,8%). La population en majorité jeune de cette série corrobore le profil retrouvé dans la tuberculose dans les pays à ressources limitées (4, 12,14). L'impact socioéconomique est non négligeable.

Comme attendu, les groupes à risque de développer une tuberculose multirésistante dans cette étude étaient les patients en retraitement (rechute, échec, reprise après abandon) et ceux ayant un contage tuberculeux MDR (7, 8, 13). Les personnes vivant avec le VIH (PVV) sont également un groupe à risque mais la co-infection TB/VIH n'a pas été systématiquement recherchée dans le présent travail.

11,1% des patients de cette série n'avaient jamais fait de tuberculose antérieurement. Ce résultat est en nette augmentation comparé aux études précédentes dans notre pays (4,13,14). Il met de ce fait en exergue la problématique du suivi des cas contact dans la communauté ; la recherche active de la résistance aux antituberculeux chez tous patients tuberculeux supposés sensible avec une mauvaise évolution devra également attirer l'attention des prestataires de soins.

Les tests de sensibilité aux antituberculeux de première ligne a montré une polyrésistance avec

une prépondérance pour la quadruple résistance. Ce profil est similaire à celui rapporté par Kashongwe Z. *et al.* à Kinshasa en 1998 (15). Il est cependant différent de celui décrit par Bisuta (4) et Kashongwe (15-16). La divergence entre ces différentes études n'est pas très bien élucidée. Elle pourrait cependant s'expliquer par la différence du nombre des traitements antérieurs reçus par les malades; la plupart des patients avaient reçu au moins deux traitements antituberculeux antérieurs.

A l'issue du schéma thérapeutique utilisé dans le présent travail, un faible taux (un patient sur trois) de succès thérapeutique a été observé. Ce taux est inférieur à ceux retrouvés dans la littérature (5, 12, 17). Il pourrait refléter le taux élevé d'abandons et de l'irrégularité des examens de contrôle.

Près de la moitié des patients (44,4%) résidaient loin du centre de traitement (CUK) ; Ce facteur est le plus épinglé comme motif d'irrégularité au traitement dans la littérature (18-19). Ce qui a rendu difficile le traitement directement observé (TDO), pierre angulaire du traitement ambulatoire. La durée longue du traitement est probablement associée aussi au nombre élevé d'abandon (20).

Dans cette série, les patients avec un profil de résistance multiple avaient une issue thérapeutique défavorable telle que le suggère la revue de la littérature (10, 12,20). Cependant la différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,461$). La faible taille de notre échantillon explique vraisemblablement ce résultat.

L'évolution des cultures positives montre une baisse jusqu'à une négativation de 100% de contrôle à 12 mois. Une reprise de la positivité des cultures au-delà de 15 mois a été observée chez un patient (2,2%). Cela pourrait s'expliquer par le phénomène de « Fall and Rise » (1,3,9).

Les effets indésirables retrouvés dans cette série sont similaires à ceux couramment décrits (2,15, 21) et aucun n'avait entraîné un arrêt du traitement.

Ann. Afr. Méd., Vol 10, n° 2, Mars 2017

La difficulté majeure de la prise en charge aux CUK était l'abandon du traitement par les patients après 12 mois ; Seuls 55,6% des patients résidaient proche du centre de traitement. Ce facteur est non négligeable dans la compliance au traitement (18,21). Cette situation justifie la nécessité de développer un système de recherche active des irréguliers au traitement ainsi qu'un soutien social et communautaire afin de fidéliser les patients (19, 21).

La limite de cette étude est son caractère rétrospectif descriptif (avec possibilité de pertes d'informations utiles) ainsi que la faible taille de l'échantillonnage (réduisant la puissance statistique de certains tests). Sa force est qu'elle ait démontré qu'un traitement ambulatoire est possible ; la garantie d'un plus large succès thérapeutique passera par l'obtention d'un régime thérapeutique plus court ainsi que le rapprochement des patients de leurs centres de traitement. Cette étude a montré aussi que la gestion des effets secondaires par un personnel formé contribue à une bonne compliance du traitement.

Conclusion

La gestion de la TB MR a été insuffisante dans cette institution. Le protocole de 24 mois était associé à une importante issue défavorable ; des mesures incitatives sont à promouvoir.

La garantie de meilleurs résultats pourrait passer par l'amélioration des schémas thérapeutiques existants, par la recherche active des irréguliers, par l'adjonction des fluoroquinolones de générations supérieures à l'ofloxacin et par la supervision étroite des centres de prise en charge TB MR décentralisés.

Conflit d'intérêt : Aucun

Références

1. WHO. WHO Global Tuberculosis Report 2015. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (accessed March 9th,2016)

2. Guide de prise en charge de la tuberculose PATI 4, Ministère de la santé, Programme National de lutte contre la Tuberculose, 2008
3. Piubello A., Hassane Harouna S., Souleymane M. B., Boukary I., Morou S., Daouda M., *et al.* Taux élevé de guérison sans rechute avec un traitement court standardisé de la tuberculose multirésistante au Niger. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014, **18**(10):1188–1194
4. Bisuta FS, Kashongwe MZ, Kayembe NJM, Mbaki NC, Bahati RE, Simelo KJP, Muyembe TJJ, Bakaswa NG. Prise en charge de la tuberculose à bacilles multirésistants avec les antituberculeux de seconde ligne à Kinshasa: étude préliminaires, *Congo Médical* 2006, **IV**(6), 504-512
5. Perez-Guzman C, Vargas MH, Martinez-Rossier LA, Torres-Cruz A, Villareal-Velarde H. Results of a 12 month regimen for drug resistant pulmonary tuberculosis, *Int J Tuberc Lung Dis* **6**(12):1102-1109.
6. Van deun A, Maug AK, Salim MA, Das PK Sarker MR, Daru P. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug resistant tuberculosis. *Am J respire Crit Care Med* **182** (5): 684-92.
7. Yew WW, Chan CK, Leung CC, Chau CH, Tam CM, Wong PC, Lee J. Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *Chest* 2003 Oct; **124**(4):1476-81.
8. Jiang RH, Xu HB, Li L. Comparative roles of moxifloxacin and levofloxacin in the treatment of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective study. *Int J Antimicrob Agents* 2013 Jul; **42**(1):36-41
9. Caminero JA. Guidelines for clinical and operational management of drug resistant tuberculosis. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013.
10. Kempker RR, Kipiani M, Mirtskhulava V, Tukvadze N, Magee MJ, Blumberg HM. Acquired Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis and Poor Outcomes among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerging Infectious Diseases* 2015 Jun; **21**(6): 992-1001. doi: 10.3201/eid2106.141873
11. Kang YA, Shim TS, Koh WJ, Lee SH. Choice between Levofloxacin and Moxifloxacin and Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Mar; **13**(3):364-70. doi:10.1513/AnnalsATS.201510-690BC.
12. Park SK, Kim CT, Song SD. outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampicin. *Int J Tuberc Lung Dis* **2**(11): 877-884
13. Kabedi MJ, Kashongwe ZM, Kayembe JM, Mumba Ngoyi, Mampasi P, Mbaya P et coll. Résistance primaire de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux à Kinshasa, République Démocratique du Congo. *Biologie clinique* 2007 **30** : 275-276.
14. Kashongwe ZM, Muyembe TJJ, Wembanyama H, Kalonga R, Ngoyi TN. Tuberculose Multirésistante à Kinshasa: étude rétrospective de 24 cas chronique. *Congo Médical* Août 1998 ; **I**(6), 314-317.
15. Kashongwe ZM, Muyembe TJJ, Wembanyama H, Kalonga R, Nkoko B. Résistance aux antituberculeux dans les reprises de traitement à Kinshasa. *Panorama médical* 1997 ; **2** : 87-90.
16. Kashongwe ZM, Kalonga MB, Kayembe N. Evolution de la résistance aux antituberculeux dans les cas chroniques à Kinshasa. *Congo Médical* 2004 ; **III**(15) :1301-1303
17. Kim HY, Hong YP, Kim SJ, Lew WJ, Lee EG. Ambulatory treatment of multidrug resistant pulmonary tuberculosis patients at a chest clinic. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001 ; **5** (12):1129-1136
18. Kimpanga. Les facteurs de risque d'interruption du traitement antituberculeux: analyse prospective d'une cohorte de patients à Kinshasa, thèse de doctorat, école de santé publique, Université de Kinshasa, 2011
19. Comolet TM, Rakotomalala R, Rajaonarios R. Factors determining compliance with tuberculosis treatment in urban environment, tamtave, Madagascar. *Int J Tuberc Dis* 1998 ; **2**(11): 891-897.
20. Ait-Khaled N, Alarcon E, Armengol R, Bisell K, Boillot F et coll. Prise en charge de la tuberculose, Guide des éléments essentiels pour une bonne pratique. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* 2010
21. Mbo M, Lwembe K, Arakoyo K, Kayembe T. Les facteurs de non compliance au traitement tuberculostatique à Kisangani. *Congo Médical* 2001 ; **III** (3) : 202-205