

Faculté de santé publique

**ÉVOLUTION DE LA TUBERCULOSE ET DÉTERMINANTS
DES RÉSISTANCES AUX ANTITUBERCULEUX DANS LA
ZONE DE SANTÉ DE NZANZA À MATADI**

Mémoire réalisé par : **Christian KUTUDISA NSIMBA**

Promotrice : Professeure **Annie ROBERT**

Année académique 2022-2023

Master en sciences de la santé publique, finalité spécialisée

Faculté de santé publique

**ÉVOLUTION DE LA TUBERCULOSE ET DÉTERMINANTS
DES RÉSISTANCES AUX ANTITUBERCULEUX DANS LA
ZONE DE SANTÉ DE NZANZA À MATADI**

Mémoire réalisé par : **Christian KUTUDISA NSIMBA**

Promotrice : Professeure **Annie ROBERT**

Année académique 2022-2023

Master en sciences de la santé publique, finalité spécialisée

REMERCIEMENTS

Je voudrais, par l'achèvement de ce travail, remercier sincèrement ma promotrice Professeure Annie Robert pour sa disponibilité, ses orientations et sa rigueur, qui ont été bénéfiques pour ma stimulation au travail ainsi que son amélioration, de même qu'au Dr Vinciane Sizaire, responsable Farès Belgique, pour son apport essentiel à la réalisation de cette œuvre, en mettant à ma disposition les documents nécessaires pour son enrichissement.

J'exprime également ma profonde gratitude aux autorités de la division provinciale de Matadi. En l'occurrence, Dr Kimfuta, chef de Division, Dr Ambroise Umba , coordinateur provincial de la CPLT-KCO, AG Richard Mambu, Rousseau Poba, ainsi qu'aux autorités de la Zone de santé de Nanza : Dr Ango Phukuta, Médecin Chef de Zone, le superviseur de la lèpre et tuberculose Mme Charlène Mbungu, ainsi qu'à toute l'équipe qui m'a accompagné pendant la récolte des données ; Dr Dieu Merci Nkwika et tous les relais communautaires de Nanza.

À mes parents, depuis l'au-delà où vous vous trouvez, je vous dédie ce travail, fruit de vos efforts et de votre encadrement.

À mon épouse et mes enfants, ainsi qu'à vous mes frères et sœurs, Chantal Nkwika, David Kutudisa, Alana Kutudisa, Belinda Kamasatua, Arlette Kutudisa, Florent Kutudisa, Madeleine Getou, Mireille , Taty, Tonton et Papy Kutudisa, pour vos prières, vos encouragements et soutiens manifestés pour la réussite de ce travail. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

À mes amis et connaissances, pour vos conseils et sacrifices endurés durant l'élaboration de ce travail, je viens vous exprimer par ces mots ma profonde reconnaissance.

LE PLAGIAT

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie.

Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux, ...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiant-e-s en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave sanctionnée par l'Université catholique de Louvain »

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	1
LE PLAGIAT	2
TABLE DES MATIÈRES	3
LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES	7
A. INTRODUCTION.....	9
I. CONTEXTE ET JUSTIFICATION.....	9
II. PRÉSENTATION DE LA QUESTION DE RECHERCHE	10
III. OBJECTIFS DU TRAVAIL	10
<i>Objectif général</i>	10
<i>Objectifs spécifiques</i>	10
B. GÉNÉRALITÉS SUR LA TUBERCULOSE.....	11
I. HISTORIQUE.....	11
II. L'INFECTION À MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS.....	12
2.1. <i>Pathogénie et transmission</i>	12
2.2. <i>Épidémiologie</i>	13
La situation épidémiologique provinciale du Kongo Central	15
Résultats d'analyses effectués par ZS en 2020	19
Les résultats d'analyse avec le GeneXpert par site en 2020.....	20
III. CLINIQUE ET ÉVOLUTION DE LA TUBERCULOSE	21
3.1. <i>Tuberculose pulmonaire</i>	21
3.2. <i>Tuberculose extra-pulmonaire</i>	21
IV. DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE	22
4.1. <i>Tuberculose active</i>	22
4.1.1. Test moléculaire rapide (TMR).....	22
4.1.2. Séquençage du génome	25
4.1.3. Examen microscopique à frottis.....	26
4.1.4. Culture	27
4.1.5. Antibiogramme.....	28
4.1.6. Radiographie du thorax.....	28
4.2. <i>Tuberculose latente</i>	28
4.2.1. Test cutané.....	28
4.2.2. IGRA (Interferon-Gamma Release Assay)	31

4.3. Tuberculose extrapulmonaire	31
V. TRAITEMENTS.....	33
5.1. Considérations de santé publique	34
5.2. Hospitalisation	35
5.3. Médicaments antituberculeux de première intention	36
5.4. Résistance aux médicaments.....	42
5.5. Protocoles de traitement	44
VI. PRONOSTIC.....	47
VII. PRÉVENTION	47
7.1. Les mesures administratives	48
7.2. Les mesures environnementales	48
VIII. LA SITUATION SOCIO-ÉCONOMIQUE DES TUBERCULEUX	49
C. MATÉRIEL ET MÉTHODES	51
I. SITE DE L'ÉTUDE	51
II. DESIGN DE L'ÉTUDE.....	51
III. ÉCHANTILLONNAGE.....	51
3.1. Les unités statistiques.....	51
3.2. Critères d'inclusion	51
3.3. Critères d'exclusion	52
3.4. Taille de l'échantillon.....	52
3.5. Technique d'échantillonnage.....	52
IV. LISTE DES VARIABLES ET DÉFINITION OPÉRATIONNELLE.....	52
4.1. Pour la partie revue documentaire.....	52
4.1.1. Variables d'intérêts	52
4.2. Pour la partie enquête.....	53
4.2.1. Variable dépendante.....	53
4.2.2. Variables indépendantes	53
V. TECHNIQUE DE COLLECTE DES DONNEES	54
VI. TRAITEMENT ET ANALYSES STATISTIQUES	54
VII. CONSIDERATIONS ETHIQUES	55
D. RESULTATS.....	56
I. REVUE DOCUMENTAIRE	56
1.1. Tendances des notifications de cas	56
1.2. Attribut des cas non guéris	57
II. L'ENQUETE	58
2.1. Caractéristiques sociodémographiques.....	58
2.2. Caractéristiques de l'environnement social et hospitalier	59

2.3. <i>Type de tuberculose diagnostiqué.....</i>	60
2.4. <i>Facteurs associés à la résistance aux antituberculeux</i>	61
III. DISCUSSION	63
3.1. <i>Caractéristiques sociodémographiques.....</i>	63
3.1.1. Age.....	63
3.1.2. Profession.....	63
3.1.3. Niveau d'étude	64
3.1.4. Confession religieuse	64
3.2. <i>Caractéristiques de l'environnement social et hospitalier</i>	65
3.2.1. Stigmatisation hospitalière	65
3.2.2. Soutien de la communauté.....	65
3.3. <i>Type de tuberculose diagnostiqué.....</i>	66
3.4. <i>Facteurs associés à la multirésistance aux antituberculeux</i>	66
IV. LIMITES DE L'ÉTUDE	67
E. CONCLUSION	68
F. PROPOSITIONS DE PISTES DE SOLUTIONS	69
I. A L'ATTENTION DU MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE	69
II. A L'ATTENTION DES PERSONNELS DES STRUCTURES DE SOINS	69
III. A L'ATTENTION DE LA COMMUNAUTE	69
IV. A L'ATTENTION DES PERSONNES SOUFFRANT DE TUBERCULOSE	69
BIBLIOGRAPHIE	70
ANNEXES	76

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Résultats d’analyses effectuées par la Zone de santé en 2020
- Tableau 2 : Résultats d’analyses avec GeneXpert par site en 2020
- Tableau 3 : Répartition des patients enquêtés selon leurs caractéristiques sociodémographiques
- Tableau 4 : Répartition des patients selon les caractéristiques de l’environnement social et hospitalier
- Tableau 5 : Répartition selon le type de tuberculose diagnostiqué chez le patient
- Tableau 6 : Répartition des patients selon les facteurs associés à la multirésistance

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Incidence de TBC – Estimation OMS, 2020
- Figure 2 : Incidence estimée de la tuberculose en 2021
- Figure 3 : La République démocratique du Congo et ses 26 provinces
- Figure 4 : La cartographie des aires de santé de la Zone de santé de Nanza
- Figure 5 : Représentation de la tendance des guérisons de 2018 à 2020
- Figure 6 : Représentation de la tendance des guérisons selon le sexe de 2018 à 2020
- Figure 7 : Représentation de la tendance des attributs des cas non guéris selon le sexe de 2018 à 2020

LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES

ADN :	Acide désoxyribonucléique
BAAR :	Bacilles acido-alcool-résistants
BCG :	Bacille Calmette-Guérin
BK :	Bacille de Koch
CDC :	Centers for Disease Control and Prevention
CDT :	Centre de Diagnostic de la Tuberculose
CDV :	Conseil et Dépistage du VIH
COVID-19 :	Coronavirus Disease appeared in 2019
CPLT-KCO :	Coordination provinciale de Lèpre et Tuberculose Kongo Central Ouest
CS :	Centre de Santé
CSR :	Centre de Santé de Référence
CT :	Centre de Traitement
DCIP :	Dépistage et Conseil à l'Initiative du Prestataire
DOT :	Traitement directement observé
DPS :	Division provinciale de la Santé
E :	Éthambutol
FOSA :	Formations sanitaires
H :	Isoniazide
HGR :	Hôpital général de Référence
IDR :	Intradermo-Réaction
IGRA:	Interferon Gamma Release Assays
LCR :	Liquide céphalorachidien
LED :	diodes électroluminescentes
LPA :	Line Probe Assay
MCZ :	Médecin chef de Zone de santé
NAAT :	Test d'amplification des acides nucléiques
OMS :	Organisation mondiale de la Santé
PAS :	Acide para-aminosalicylique
PATI :	Programme antituberculeux intégré aux Soins de Santé primaires
PVVIH :	Personne vivant avec le VIH
R :	Rifampicine

RDC :	République démocratique du Congo
RECO :	Relais communautaire
SADC :	Southern African Development Community
SANRU :	Soins de santé primaire en milieu rural
SIDA :	Syndrome d'immunodéficience acquise
TARV :	Traitement antirétroviral
TB :	Tuberculose
TBEP :	Tuberculose extrapulmonaire
TB-MR :	Tuberculose multirésistante
TBP :	Tuberculose pulmonaire
TB-PR:	Tuberculose pharmacorésistante
TB-RR :	Tuberculose résistante à la Rifampicine
TB-XDR/TB-UR:	Tuberculose ultrarésistante
TCT:	Test cutané à la Tuberculine
TMR :	Test moléculaire rapide
TP/C :	Tuberculose pulmonaire cliniquement diagnostiquée
TP+:	Tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmée
Tuberculose-RR :	Tuberculose résistante à la Rifampicine
USAID :	U.S. Agency for International Development (Agence américaine pour le Développement international).
VIH :	Le virus de l'immunodéficience humaine
Z :	Pyrazinamide
ZS :	Zone de santé

A. INTRODUCTION

I. Contexte et justification

L'émergence de la résistance aux médicaments contre la tuberculose est actuellement considérée comme un véritable problème de santé publique sur le plan mondial et cela constitue un frein pour contrôler efficacement la tuberculose.

Selon l'OMS, la multirésistance est la résistance au moins à l'isoniazide et à la rifampicine, les deux médicaments majeurs du traitement antituberculeux. Ce phénomène entraîne le recours à des médicaments plus toxiques, plus coûteux et dont l'efficacité est moindre, ce qui explique le taux de guérison plus faible des tuberculoses multirésistantes (52).

L'évolution des cas actifs de tuberculose, et plus spécifiquement des cas multirésistants, devrait susciter la vigilance et la surveillance des pays européens, dont la Belgique, afin d'adapter, le cas échéant, la politique de prise en charge de la tuberculose. En effet, l'éradication de la maladie en Belgique, ainsi que dans d'autres pays européens, ne sera possible que lorsque la prise en charge du problème de la tuberculose dans les pays du Tiers monde et de l'Europe de l'Est sera effective et efficace (1).

En République démocratique du Congo, on constate depuis plus de 7 ans, dans la Zone de Santé de Nanza à Matadi, une persistance des cas de tuberculose multirésistante, malgré la mise en place d'une prise en charge adéquate (40). Ce phénomène de persistance des cas préoccupe les organisations qui surveillent la maladie à tous les niveaux du pays.

Plusieurs questions se posent donc à ce sujet:

- S'agit-il d'une mauvaise prise en charge de la part des professionnels de soins ?
- S'agit-il d'un problème d'observance du traitement de la part des malades ?
- Ou s'agit-il d'une situation liée à la stigmatisation des malades par les professionnels de la santé ?

II. Présentation de la question de recherche

Ce travail vise à répondre à la question suivante: comment expliquer l'évolution de la tuberculose et déterminants de résistances dans la Zone de santé de Nanza à Matadi, en République démocratique du Congo ?

III. Objectifs du travail

Objectif général

Déterminer les tendances de dépistage des cas de tuberculose résistante aux antituberculeux au niveau de la zone de santé de Nanza, ainsi que leurs déterminants.

Objectifs spécifiques

- Décrire les cas notifiés au niveau de la zone de santé de Nanza ;
- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients tuberculeux ;
- Décrire l'environnement social des patients tuberculeux ;
- Déterminer les facteurs associés à la résistance aux médicaments contre la tuberculose.

B. GÉNÉRALITÉS SUR LA TUBERCULOSE

I. Historique

La tuberculose et sa contagiosité sont connues depuis des millénaires. Les effets de la maladie ont été prouvés sur les momies égyptiennes il y a 5 000 ans avant J-C. En effet, ces gisements ont présenté des anomalies squelettiques caractéristiques de la tuberculose. Les Grecs de l'Antiquité, quant à eux, nommaient cette maladie « phtisie ».

La tuberculose est devenue un véritable fléau à la fin du XVIIIe et au début du XIXe siècle. Comme il n'existait pas à l'époque de traitement médicamenteux, la seule voie de guérison pour les personnes souffrant de la maladie était un traitement « hygiéno-diététique », ainsi que le repos dans des structures spécialisées (sanatoriums).

En 1882, Robert Koch découvrit le micro-organisme responsable de cette maladie redoutée. L'organisme a été nommé Bacille de Koch (BK) en l'honneur de son découvreur.

En 1944, le microbiologiste américain S.A. Waksman découvre la streptomycine, le premier antibiotique efficace contre la tuberculose. D'autres médicaments seront découverts dans les deux prochaines décennies, comme l'isoniazide, l'acide para-amino-salicylique, le pyrazinamide, l'éthambutol et la rifampicine (1).

Mais avant la découverte des antibiotiques, notons qu'il y avait déjà une régression de la maladie, grâce à l'amélioration des conditions de vie et à la mise en place de mesures de prévention efficaces.

En République démocratique du Congo (RDC), le premier sanatorium a été construit en 1956, dans le cadre du plan décennal belge pour la construction d'un hôpital de référence doté d'un programme de soins de santé primaire, dans la zone de santé de Selembao à Kinshasa. Ce sanatorium avait pour mission de prendre en charge les malades atteints de la tuberculose en hospitalisation ou en ambulatoire.

Actuellement, malgré l'accessibilité du traitement antituberculeux, la présence du VIH-SIDA associée à la pauvreté et au retard de diagnostic, augmentent le risque de l'infection et la prolifération de souches résistantes dans certains pays du tiers monde, dont la République démocratique du Congo. Ces indicateurs devraient donc nous pousser à renforcer les outils thérapeutiques et préventifs pour contrôler la maladie (2).

II. L'infection à *Mycobacterium Tuberculosis*

Mycobacterium Tuberculosis, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* et d'autres mycobactéries forment le complexe *Mycobacterium Tuberculosis*, un groupe de bactéries qui provoque la plupart des cas de tuberculose clinique (TB) chez l'homme. Les cas d'autres espèces sont moins fréquents.

Mycobacterium Tuberculosis est une petite bactérie en forme de bâtonnet, strictement aérobie et résistante à l'acide-alcool. Comme les autres mycobactéries, sa croissance est lente, de sorte que l'apparition de la maladie est plus lente que d'autres infections bactériennes (4).

2.1. Pathogénie et transmission

La tuberculose se transmet par aérosolisation de particules de salive, donc au moment où une personne porteuse des bacilles de Koch tousse, chante ou parle, puisque les microgouttelettes émises par cette personne restent en suspension dans l'air. De plus, en l'absence de lumière UV et de ventilation, la contamination peut se produire aussi sans contact direct avec la personne porteuse des BK. De ce fait, 20 à 30% des personnes pourront être contaminées. Cela va aussi dépendre de l'intensité de la toux, de la charge bacillaire à l'expectoration et de la durée d'exposition (5). Le BK, une fois dans la voie respiratoire, prolifère dans les macrophages pulmonaires, et 70 à 80% seront éliminés à ce niveau de la voie d'entrée pulmonaire. Une infime partie des BK non éliminée se multiplie en provoquant la tuberculose primaire, tandis que la grande partie non éliminée reste en état de latence, donnant lieu à une infection tuberculeuse latente. À ce niveau d'infection, les BK sont bien contrôlés par le système de défense, mais si 10 à 20% des bacilles échappent à ce contrôle, ils provoquent alors une tuberculose active (39).

Les enfants, surtout ceux âgés de moins de 5 ans, courent un risque élevé de développer une tuberculose primaire et ses formes extra-pulmonaires (miliaires et neuroméningées). Les adolescents risquent surtout de développer la tuberculose pulmonaire classique (6).

Dans la population normale, la réactivation de la maladie est d'environ 2 à 10%, contre 20 à 50% chez les patients porteurs du VIH. Par conséquent, il est important de se souvenir du modèle classique de division de la tuberculose en tuberculose active et latente, qui est beaucoup plus complexe, comme un continuum de latent à une tuberculose active. Dans ce modèle dynamique, les données semblent montrer que le spectre passe d'un état dormant à un état fulminant, en passant par toute une gamme d'états intermédiaires, y compris miliaires, la

tuberculose extra-pulmonaire, la tuberculose pulmonaire chronique; tous ces états dépendent de la quantité de bactéries présentes, de l'état de l'immunosuppression, de l'âge et de l'équilibre entre effets pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dans un granulome (7). Il est important de savoir distinguer une réactivation d'une réinfection.

Une cohorte néerlandaise a montré que parmi les immigrants, 0,8% des patients pourraient développer une tuberculose 15 ans après être arrivés dans une zone à faible incidence. Ceci tend à indiquer une probabilité peu fréquente de réactivation que de réinfection (7).

2.2. Épidémiologie

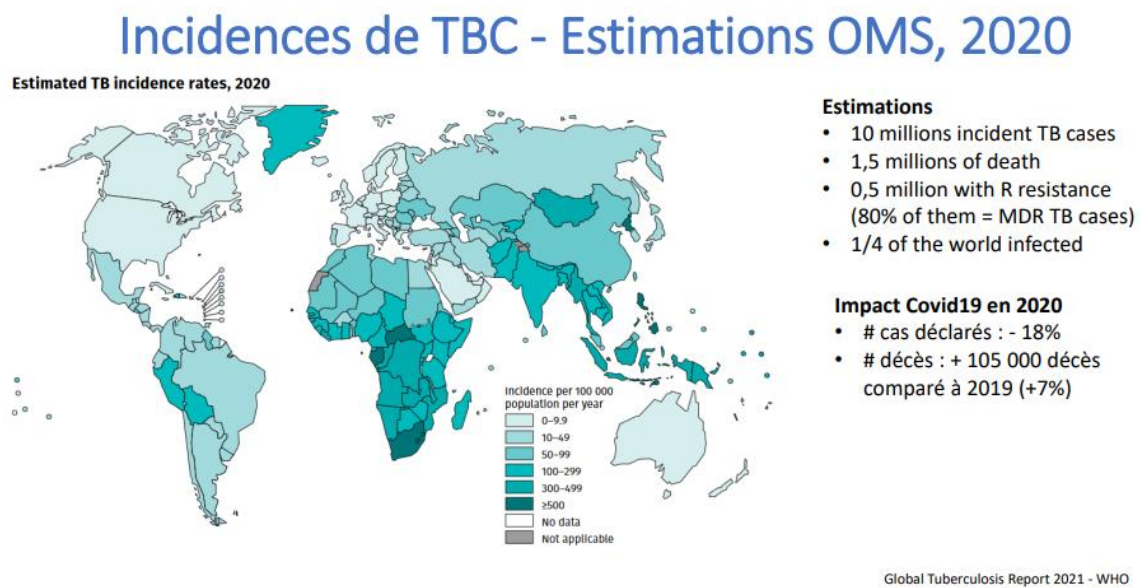


Figure 1 : Incidence de TBC – Estimation OMS, 2020

Fig. 2.1.2 Incidence estimée de la tuberculose en 2021, pour les pays comptant au moins 100 000 cas incidents
Les huit pays qui se classent du premier au huitième en termes de nombre de cas, et qui représentaient les deux tiers des cas mondiaux en 2021, sont étiquetés.

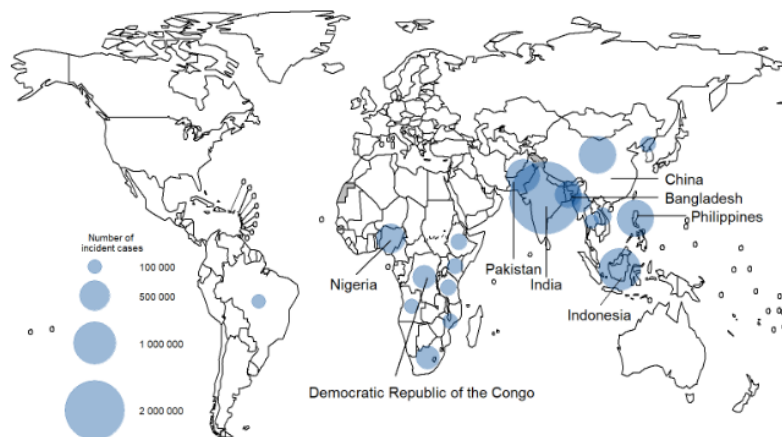


Figure 2 : Incidence estimée de la tuberculose en 2021. *Rapport OMS Tuberculose 2022*

La tuberculose reste un problème de santé publique dans le monde, aggravé par la charge de comorbidité avec d'autres maladies, comme le diabète et le VIH, ainsi que l'émergence de souches pharmacorésistantes. Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), la tuberculose (TB) cause 5 000 morts par jour.

La maladie est inégalement répartie dans le monde et reste plus concentrée dans les régions où la pauvreté et la prévalence du VIH sont élevées. C'est un problème majeur de santé publique, notamment en Afrique et en Asie. Dans le dernier rapport de l'OMS, la tuberculose est citée comme la deuxième cause de décès dans le monde en 2022, après le Covid-19. Au total, 10,6 millions de personnes ont contracté la tuberculose en 2021 avec une incidence estimée à 3,4%, contre 10 millions en 2020. 1,6 million de personnes en sont mortes, dont 187 000 vivant avec le VIH en 2021, contre 1,5 million de décès en 2020 et 1,4 million en 2019. La charge de la tuberculose pharmacorésistante a également augmenté de 3% entre 2020 et 2021, avec un nombre impressionnant de 450 000 nouveaux cas de tuberculose résistante à la rifampicine (rifampicine-RR) enregistrés en 2021 pour la première fois. Cela s'explique d'une part par la perturbation qu'ont subi les services de lutte contre la tuberculose suite à la pandémie de COVID-19, et d'autre part, par les conflits en cours en Europe de l'Est, en Afrique et au Moyen-Orient, qui compliquent la situation des populations vulnérables.

Les personnes nouvellement diagnostiquées sont passées de 7,1 millions en 2019 à 5,8 millions en 2020. Cette réduction de cas enregistrés est due aux difficultés persistantes rencontrées dans la prestation des services de lutte contre la tuberculose, et à l'accessibilité à ces services pendant la crise sanitaire de la Covid-19, ce qui a comme conséquence une diminution du nombre de malades détectés et une augmentation du nombre de personnes non diagnostiquées, mais qui développent la maladie et qui ne sont pas traitées contre la tuberculose.

En 2021, on note seulement 161 746 personnes ayant commencé un traitement contre la tuberculose-RR et la tuberculose-MR, ce qui représente environ un malade sur trois. Le rapport de l'OMS évoque aussi « *une baisse des dépenses mondiales consacrées aux services de lutte contre la tuberculose qui sont passées de 6 milliards de dollars US en 2019 à 5,4 milliards de dollars US en 2021* » (1), puisque tous les efforts étaient consacrés à la lutte contre le Covid-19.

En Belgique, l'épidémie de tuberculose a connu une stagnation depuis 2014. En 2020, la tendance observée est spécifique au contexte de pandémie Covid-19. Par conséquent, tous les

chiffres de l'année 2020 devraient être interprétés avec prudence. En réalité, la crise sanitaire a impacté tous les secteurs (économique, sanitaire, etc.) à différents niveaux : difficulté d'accès aux soins, collectes de données plus complexes, sous-déclaration des cas et mesures de confinement, gestes barrières, mise en place des abris d'urgence pour les personnes vulnérables, fermeture des frontières, etc. Aujourd'hui, l'incidence de la Belgique reste toujours à la baisse selon Farès Belgique, avec un taux sous le seuil de 10 cas/100 000 depuis 2007 (1).

En RDC par contre, la tendance observée liée au contexte de la pandémie reste en hausse malgré cette baisse de notification des cas de tuberculose et ce, depuis 2015. L'impact du Covid-19 n'a pas beaucoup été ressenti du fait que l'Afrique a été épargnée par cette pandémie. 216 690 cas de tuberculoses de toutes formes ont été notifiés, soit une incidence d'environ 240 cas pour 100 000 habitants (Ministère de la santé, 25/03/2022).

En Afrique, la RDC fait partie des cinq pays qui contribuent à plus de 70% de l'ensemble des cas de tuberculose de la région de la Southern African Development Community (SADC), avec un total de 216 690 cas notifiés, toutes formes confondues en 2021, dont 120 724 hommes, 92 498 femmes, 28 750 enfants comme cité plus haut.

La République démocratique du Congo est classée 9^{ème} pays au monde et 2^{ème} pays en Afrique en termes de charge élevée de la TB (TB sensible, TB/VIH et TB-MR). Les résultats de la mise en œuvre des stratégies de lutte contre la TB ont permis d'identifier 181 609 cas de tuberculose, toutes formes confondues, et 918 cas de TB-MR en 2019 (3).

La situation épidémiologique provinciale du Kongo Central

Notre travail concerne les cas de tuberculose de la province du Kongo Central, mais plus particulièrement les personnes souffrant de la tuberculose résistante aux médicaments antituberculeux, dans la ville province de Matadi, dans la Zone de Santé de Nzanza, en République démocratique du Congo.

La Zone de santé de Nzanza est la 2^{ème} zone de la Coordination provinciale de Lèpre et Tuberculose Kongo Central Ouest, qui présente la plus grande incidence des cas de tuberculose sensible et résistante aux antituberculeux en 2020, après la zone de santé de Matadi. Elle est aussi la 1^{ère} Zone quant à l'incidence des cas de tuberculose multirésistante (3).

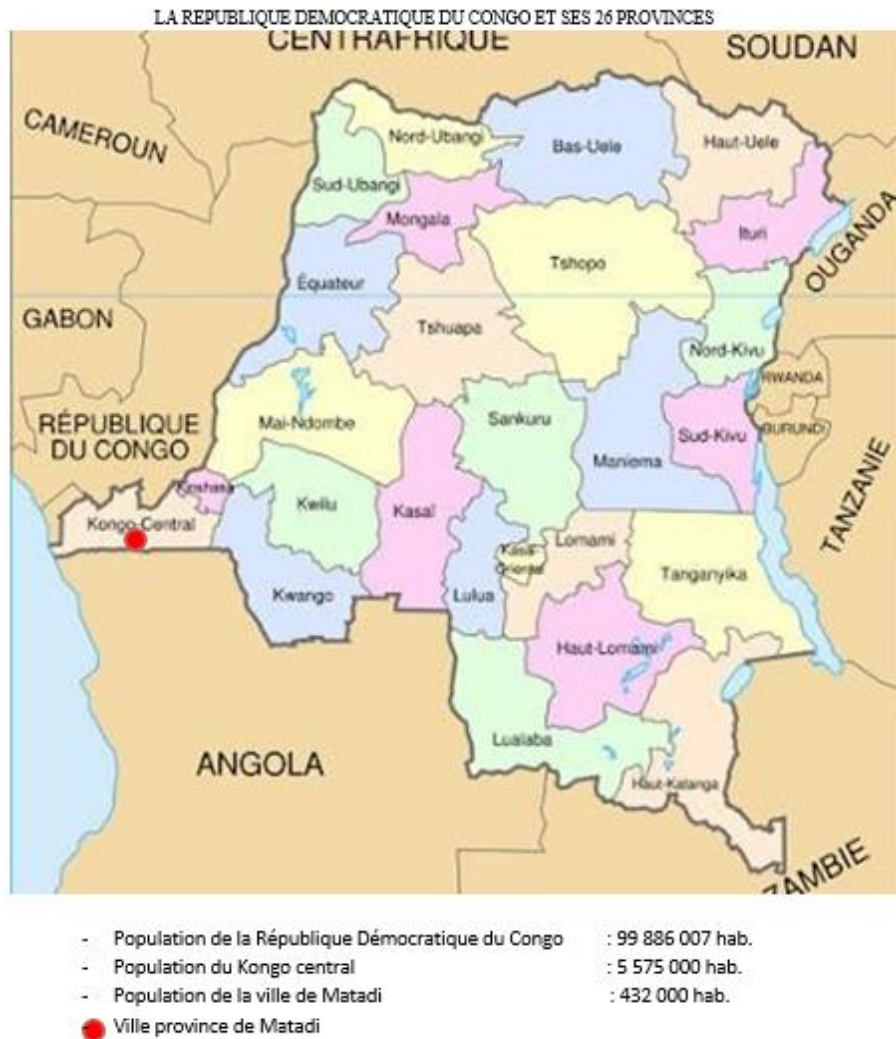


Figure 3 : La République démocratique du Congo et ses 26 provinces. Rapport CPLT KCO 2020-2021

Le Kongo Central, province située au sud-ouest de la République démocratique du Congo, compte l'une des plus fortes charges de la TB, TB/VIH et de TB-multirésistante dans le pays, avec plus de 5 000 cas chaque année, répartis dans deux Coordonnées provinciales de Lèpre et Tuberculose (CPLT) du Kongo Central Ouest (KCO) et du Kongo Central Est (KCE). Ce territoire compte plus de 5 575 000 habitants et 31 zones de santé (le niveau opérationnel de base pour l'organisation, la planification et le développement des activités sanitaires), sous la direction d'une Division provinciale de la Santé (DPS), qui est le niveau intermédiaire entre le ministère de la santé et les zones de santé au niveau des provinces.

La Division provinciale de la Santé regroupe plusieurs coordinations et programmes de lutte contre différentes maladies comme la tuberculose. Elle possède 2 coordinations provinciales de Lèpre et Tuberculose (CPLT) Est et Ouest, branches du Programme national de Lutte

Chaque zone de santé possède un hôpital général de référence (HGR) et plusieurs centres de santé (CS et CSR) qui collaborent avec les CDT et les CT, qui diagnostiquent et orientent les présumés malades vers les CDT, et assurent le prélèvement et le transport des échantillons vers les CDT pour les malades en incapacité de se mouvoir ou pour les malades hospitalisés.

Les hôpitaux généraux et Centres de Santé de Référence possèdent tous un centre de dépistage du VIH avec des acteurs formés en CDV (Conseil et Dépistage du VIH) et DCIP (Dépistage et Conseil à l'Initiative du Prestataire). Ces centres se veulent proches de la population, afin d'inciter les habitants à se faire dépister. Le but est que tous les malades souffrant de la tuberculose, ainsi que tous les présumés, soient dépistés.

Chaque trimestre, un superviseur prélève un échantillon aléatoire de 12 lames examinées au niveau de chaque CDT, en vue d'un contrôle de qualité au laboratoire provincial de référence.

Certains CDT possèdent des machines XPERT MTB/Rif, en fonction de leur position géographique et du nombre de cas présumés multirésistants parmi les malades qu'ils prennent en charge. Il y a donc un total de 8 machines XPERT MTB/Rif dans la CPLT-KCO, dont 2 posent parfois des problèmes de fonctionnement, à cause de l'état défectueux des matériels d'énergie solaire (3).

En 2020, la CPLT Kongo Central Ouest (KCO) Matadi, qui compte environ 2 139 259 habitants, a notifié 3 210 cas de tuberculose sensible dépistés sur un total de 4 492 cas attendus, soit un taux de détection de 71,4%, une incidence à 150 cas pour 100 000 habitants. Le taux de présumés orientés par la communauté est de 43%, dont 39% ont été bactériologiquement confirmés contre 40,4% en 2019.

La tuberculose en milieu carcéral a donné 99 malades, soit 3% de tous les malades enregistrés contre 87 en 2019, ce qui montre que le nombre de cas continue d'augmenter depuis 2018. Le dépistage de la tuberculose pédiatrique est faible avec 214/3 210, soit 6,6%. Les activités de la coïnfection semblent être bien intégrées dans tous les CDT et 2 940/3 210 ont été testés, soit 91,5% de cas incidents ont connu leur statut sérologique avec une prévalence de 6%. 99% d'entre eux avaient reçu le traitement antirétroviral (TARV).

En 2019, la recherche active de la tuberculose a été effectuée chez 1 233/1 246 nouvelles inclusions signalées, soit 98,9% et 999/1 112, soit 90% des cas exclus de la tuberculose avaient reçu la prophylaxie en INH.

La province connaît une recrudescence des cas de tuberculose multirésistante avec 99/100, soit 99% de cas enregistrés. Les activités communautaires viennent en appui du CPLT avec 43% de présumés orientés, et 39% de tuberculose bactériologiquement confirmé grâce au travail effectué par les relais communautaires. Le reste des présumés est alors soit référé par

les professionnels de santé, les structures de soins vers les CDT, soit ce sont les personnes qui consultent seules ces structures suite à un problème de santé.

L'évaluation du traitement en 2019 pour la tuberculose sensible a donné 3 123/3 403, soit 91,7% de succès thérapeutique, avec des issues défavorables à 157/3 403, soit 4,6% de décès ; les échecs à 53/3 403 soit 1,6% ; les perdus de vue à 50/3 403 soit 1,5% et les non évalués à 0,6%. L'évaluation des malades atteints de tuberculose multirésistante pour la période 2019-2020 n'a pas été satisfaisante avec 58/82, soit 71% de succès thérapeutique, 11/82 soit 13,4% de décès, 4/82 soit 4,9% d'échecs, et 2/82 soit 2,4% de perdus de vue, ainsi que 6/82 soit 7,3% devenus pré-XDR en cours de traitement (3).

Résultats d'analyses effectués par ZS en 2020

N°	ZONE DE SANTE	Présumés TB	Présumés TB soumis à un examen bactériologique				EXAMENS DES FROTTIS (ZIEHL /AURAMINE)	
			Soumis à la microscopie	Nbre avec microscopie positive	Soumis au Xpert	Nbre avec Xpert positif (MTB+ RIF-)	Frottis effectués (NP et rech)	Frottis positifs (NP et Rech)
1	MATADI	2113	1617	339	766	234	2680	399
2	NZANZA	2028	1544	282	657	373	3063	444
3	BOMA	2156	1744	316	582	137	3189	518
4	B. BUNGU	434	404	47	43	11	808	101
5	KITONA	1638	1442	148	218	68	2880	308
6	MUANDA	1430	1017	177	503	128	1834	270
7	INGA	542	562	59	15	5	1035	111
8	KANGU	836	804	62	40	3	1612	118
9	KINKONZI	837	805	71	32	3	1610	135
10	KIZU	307	162	28	145	45	312	48
11	KUIMBA	301	245	46	56	0	490	92
12	LUKULA	938	685	118	277	26	1261	214
13	SEKE BZA	578	492	78	113	54	984	105
14	TSHELA	734	603	69	131	5	1187	110
15	VAKU	579	537	49	42	0	1078	83
TOTAL CPLT KCO		15451	12663	1889	3620	1092	24023	3101

Tableau 1 : Résultats d'analyses effectuées par la Zone de santé en 2020. Source : Rapport CPLT KCO 2020-2021

Ce tableau montre que 82% des présumés ont bénéficié du dépistage à la microscopie en 2020, et que 14.9% d'entre eux étaient bactériologiquement confirmés (microscopie positive). Ces résultats traduisent l'orientation trop sélective des malades au laboratoire alors que l'entonnoir devrait être plus large au niveau des cliniciens. Près de 23% des présumés étaient soumis au GeneXpert TB et 30% d'entre eux ont montré un résultat positif à cet examen, ce qui traduit la forte sensibilité du GeneXpert (3).

Les résultats d'analyse avec le GeneXpert par site en 2020

Site de GeneXpert	Présumés ayant fait le GeneXpert	MTB nég.	MTB+ Rif- (T)	MTB+Rif+ (RR)	MTB+/Rif indéterminée	Erreur	No Result	Invalide
HGR BOMA	687	488	156	13	6	29	6	8
HPR KINKANDA	831	545	243	24	7	20	1	4
HGR KIAMVU	738	244	440	29	0	42	3	1
HGR MUANDA	525	358	129	15	6	10	8	9
HGR KITONA	352	254	87	10	4	3	1	1
HGR LUKULA	310	228	63	4	2	9	9	5
CSR MIMVANZA	489	383	69	2	4	30	45	7
CSR KINZAU MVUETE	155	71	77	2	1	8	6	1
CPLT KCO	4.087	2.571	1.201	99	30	151	79	36

Tableau 2 : Résultats d'analyses avec GeneXpert par site en 2020.

Source : Rapport CPLT-KCO 2020

Ce second tableau d'analyse de GeneXpert par site de la province montre que sur les 4 087 présumés ayant été soumis au GeneXpert, 1 201, soit 29,4%, sont positifs à la tuberculose active ; 99, soit 2,4%, sont détectés RR (résistant à la rifampicine), dont 29 malades, soit 0,7% de tous les présumés ayant fait le GeneXpert dans l'HGR KIAMVU, dans la zone de santé de Nzanza. Tous les sites ont détecté au moins un malade RR en dehors de la TB sensible. La majorité des malades détectés sont de la Zone de santé de Nzanza avec 29 cas notifiés, ce qui représente environ 29,3% de tous les cas positifs au GeneXpert, suivi par la Zone de santé de Matadi avec 24 cas, soit 24,2%. L'incidence de la ZS de Nzanza était estimée à 15 cas pour 100 000 habitants en 2020 et 2 cas pour 100 000 habitants en 2018.

Les erreurs, les *No results* et les invalides, sont dus aux coupures de courant dans les sites tels que HGR BOMA et le CSR MIMVANZA, où les kits solaires installés continuent de poser problème. Sur les autres sites, le manque d'aération dans les locaux où sont installées les machines est un facteur important de biais des résultats, ainsi que l'absence d'appréciation de la qualité de crachat par les prestataires.

III. Clinique et évolution de la tuberculose

3.1. Tuberculose pulmonaire

Une toux, avec ou sans expectoration et qui dure plus de deux semaines, est un symptôme courant chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire (TBP). D'autres signes et symptômes moins spécifiques, mais tout aussi courants, incluent une perte de poids, une perte d'appétit, de la fatigue, des crachats de sang (hémoptysie), un essoufflement, des douleurs thoraciques, une fièvre modérée et des sueurs nocturnes. Les symptômes varient d'une personne à l'autre, mais les signes et les symptômes sont généralement chroniques et progressent insidieusement. Interroger le patient est donc essentiel. Les formes avancées de la maladie et les complications sont fréquentes : insuffisance respiratoire due à l'expansion des lésions et à la destruction du parenchyme pulmonaire ; hémoptysie massive dans les grandes cavités avec hypervascularisation et érosion des vaisseaux sanguins ; pneumothorax dû à la rupture de la cavité pleurale. Dans les zones endémiques, le diagnostic de la TBP doit être envisagé lors de la présentation du patient pour des symptômes respiratoires durant plus de deux semaines (4).

3.2. Tuberculose extra-pulmonaire

Depuis sa localisation initiale dans les poumons (primo-infection), *M. tuberculosis* peut coloniser l'organisme pendant la phase de repos, généralement peu de temps après la primo-infection. La tuberculose active peut toucher de nombreux autres organes, notamment les ganglions lymphatiques, les méninges, les os et les articulations, les reins, les organes reproducteurs et la cavité abdominale. La tuberculose extra-pulmonaire (TBEP) peut survenir à tout âge. En raison de leur système immunitaire relativement affaibli, les jeunes enfants, les patients infectés par le VIH et les personnes souffrant de malnutrition courent un risque accru de développer une TBEP. Environ 15% des cas de tuberculose dans le monde sont classés comme TBEP, bien que ce nombre varie en fonction de l'épidémiologie locale. Les patients

diagnostiqués ou suspectés de TBEP peuvent avoir des localisations pulmonaires qui doivent être recherchées (4).

Nous devons donc préciser que les symptômes et complications liés à la TBEP sont fonctions des organes atteints.

IV. Diagnostic de la tuberculose

Nous allons appréhender les différents types de tests existants et utilisés à travers le monde, et en République démocratique du Congo en particulier, pour détecter les différentes formes de tuberculose.

4.1. Tuberculose active

4.1.1. Test moléculaire rapide (TMR)

TMR est le test d'amplification des acides nucléiques (NAAT) grâce auquel sont détectés le *Mycobacterium Tuberculosis* et la résistance aux médicaments, en identifiant des mutations dans les gènes spécifiques qui provoquent une résistance. D'autres mutations conduisant à une résistance peuvent exister, mais ne sont pas reconnues par le test moléculaire rapide. Il peut exister une sensibilité réduite à la TMR au niveau des régions à forte prévalence de ces mutations (11).

1. Test d'amplification d'acide nucléique de faible complexité

a) Test Xpert

Les tests Xpert sont presque entièrement automatisés. Une source d'alimentation continue et un ordinateur sont nécessaires pour exécuter et lire ces tests. Les tests Xpert peuvent être exécutés sur un échantillon respiratoire ou sur un échantillon extra-pulmonaire (EP) tel que :

- biopsie ou aspiration des ganglions lymphatiques ;
- preuve de la résistance à la rifampicine en cas de tuberculose ganglionnaire suspectée ou cliniquement diagnostiquée ;
- liquide céphalo-rachidien (LCR) lorsqu'une méningite tuberculeuse est suspectée ;
- épanchement pleural, en cas de suspicion de tuberculose avec épanchement pleural ;
- selles, en cas de suspicion de tuberculose pulmonaire (TBP) chez les enfants ;

- épanchement péricardique, en cas de suspicion de tuberculose avec épanchement péricardique (le prélèvement ne doit être effectué que par un clinicien expérimenté) ;
- échantillon urinaire, en cas de suspicion de tuberculose urogénitale et une suspicion de tuberculose disséminée chez les patients infectés par le VIH ;
- échantillon du liquide synovial, en cas de suspicion d'arthrite tuberculeuse ;
- liquide d'ascite, en cas de suspicion de tuberculose abdominale.
- sang, en cas de suspicion de tuberculose disséminée chez des patients infectés par le VIH.

Les tests Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra fournissent des résultats simultanés pour la détection de *M. Tuberculosis* et de la résistance à la rifampicine. La sensibilité de ce test est supérieure à celle du test Xpert MTB/RIF. Cela donne un résultat "trace" correspondant à la charge bactérienne détectable minimale de *M. Tuberculosis*. Il convient aux patients infectés par le VIH, aux enfants, aux échantillons extra-pulmonaires et aux échantillons d'expectorations microscopiquement négatifs. Sa spécificité est moindre chez les patients ayant des antécédents de tuberculose. Un résultat "trace" peut signifier que l'échantillon contient des particules bactériennes mortes.

Ce test est validé par l'OMS pour une utilisation dans la biopsie des ganglions lymphatiques, l'aspiration du LCR, l'épanchement pleural et la biopsie ou l'aspiration du liquide synovial (12).

Le test Xpert peut être réalisé avec de bonnes performances sur toutes les pièces de biopsie (ganglions, os, peau, matériel réséqué, etc.). Diverses études ont montré que les performances du test Xpert sont acceptables dans d'autres prélèvements comme l'ascite (13), le liquide péricardique (14), les selles (15, 16,17) ou les urines (18,19). Le test sanguin Xpert est moins sensible que la culture et n'est pas systématiquement recommandé (20).

Le test Xpert MTB/XDR détecte la résistance à l'isoniazide (faible et élevée), aux fluoroquinolones (faibles et élevées), aux aminoglycosides et au thionamide. Il ne reconnaît pas la résistance à la rifampicine. Ce test utilise la même plateforme que les autres tests Xpert. Cependant, il nécessite un module 10 couleurs au lieu du module 6 couleurs utilisé dans les tests Xpert MTB/RIF et MTB/RIF Ultra.

Indications : Le test Xpert MTB/XDR est recommandé dans le cas où une résistance à la rifampicine est démontrée par le test Xpert MTB/RIF ou Xpert MTB/RIF Ultra, et qu'une résistance à d'autres médicaments antituberculeux est détectée, ou encore en cas de résistance

à l'isoniazide chez tous les patients, si possible, et au moins chez les patients à haut risque. Ce test devrait également intervenir avant de prescrire un traitement contenant des fluoroquinolones pour la tuberculose résistante à l'isoniazide (TB-Hr), la tuberculose multirésistante (TB-MDR), la tuberculose résistante à la rifampicine (TB-RR) ou la tuberculose sensible aux médicaments utilisés par le schéma 2HPZ-Mfx/2HP-Mfx. Ce test est également recommandé avant le traitement de la méningite tuberculeuse sensible aux médicaments avec le régime 6RHZE, ainsi qu'après des patients tuberculeux sensibles aux fluoroquinolones qui viennent de recevoir un traitement initial avec une fluoroquinolone, et qui ont un examen microscopique positif 2 mois après le début du traitement.

b) Test Truenat

Les tests Truenat nécessitent quelques étapes manuelles préalables (pipetage) pour sa réalisation. Il s'agit d'un ensemble de tests en série pour la détection de *Mycobacterium Tuberculosis* (Truenat MTB Plus) et de la résistance subséquente à la rifampicine (Truenat MTB-RIF Dx). Ce test nécessite aussi divers kits pour la préparation d'échantillons, l'extraction d'ADN, l'amplification d'ADN, la détection de *Mycobacterium Tuberculosis* et de la résistance à la rifampicine.

La réalisation de ce test Truenat MTB plus, n'est possible que sur les échantillons de crachat avec une microscopie positive ou même négative. Il est déconseillé pour les autres échantillons de voies respiratoires ou extra-pulmonaires (17,21). Sa spécificité est élevée, ce qui signifie que les résultats positifs sont peu susceptibles d'être de faux positifs (22). Le test peut être effectué à des températures ambiantes jusqu'à 40°C et une humidité allant jusqu'à 80%. L'appareil est alimenté par une batterie et peut être utilisé sur des structures périmétriques et mobiles. L'interprétation des résultats est similaire à celle de Xpert.

c) Lampe TB

Ce test a été validé par l'OMS mais présente des limites importantes. Il n'apporte aucune preuve de résistance à la rifampicine. Il est moins sensible que d'autres NAAT (test d'amplification des acides nucléiques) et il est moins sensible chez les patients infectés par le VIH ou dont l'écouvillonnage est négatif. Il ne permet pas non plus de diagnostiquer la tuberculose extrapulmonaire (EPTB) (21).

2. Tests d'amplification d'acide nucléique de complexité modérée

L'OMS recommande ces tests pour détecter la résistance de *Mycobacterium Tuberculosis* à la rifampicine et à l'isoniazide simultanément, à partir des écouvillonnages positifs et négatifs des voies respiratoires chez les enfants et les adultes, y compris les personnes infectées par le VIH.

Le NAAT de complexité moyenne présente certaines limites, car il nécessite un équipement et un personnel qualifiés, un certain espace, et seuls les laboratoires régionaux y ont accès.

3. Tests d'amplification d'acide nucléique de haute complexité

Un test d'hybridation inverse (Line Probe Assay, LPA) peut détecter des mutations spécifiques de *Mycobacterium Tuberculosis* qui codent pour la résistance à la rifampicine, à l'isoniazide, aux fluoroquinolones, aux aminoglycosides et au pyrazinamide. Ils sont conseillés pour un test indirect sur un prélèvement de *M. Tuberculosis* et, pour certains d'entre eux, un test direct sur des échantillons de crachats.

Un NAAT très complexe a certaines limites, comme celui de complexité moyenne :

- il existe un risque de contamination croisée : les tests sont effectués dans un système ouvert avec le risque de détecter de l'ADN provenant de sources autres que l'échantillon ;
- le délai d'exécution est bref, d'où le besoin d'un soutien logistique efficace pour transporter les échantillons jusqu'au laboratoire et renvoyer les résultats rapidement ;
- Un pDST, ou une séquence du génome, est toujours requis pour le test de sensibilité à d'autres médicaments antituberculeux et pour les tests indirects ;
- le temps nécessaire à la croissance bactérienne doit être pris en compte (23).

4.1.2. Séquençage du génome

Pour ce test, seuls les laboratoires de références hautement spécialisés peuvent le réaliser.

Ce test peut rapidement :

- détecter les mutations associées à la résistance aux médicaments contre la tuberculose ;
- détecter une infection mixte (des souches autres que le *M. Tuberculosis*) ;
- identifier les hétérotolérances (mêmes souches avec différents profils de résistance) ;

- distinguer une rechute et une réinfection par comparaison avec la souche du 1^{er} épisode de la tuberculose.

Les méthodes de séquençage comprennent le séquençage Sanger (l'étalon) et le séquençage de nouvelle génération (NGS). Un avantage du NGS est que, contrairement au séquençage Sanger, il peut fournir des résultats pour un grand nombre de gènes en une seule réaction. Plusieurs mutations associées à la résistance aux médicaments antituberculeux récemment introduits (le cas de la bédaquiline et du délamanide) et les implications thérapeutiques de ces mutations sont mal connues. Les deux principales techniques NGS sont le séquençage ciblé (tNGS) et le séquençage du génome entier (WGS) (23).

4.1.3. Examen microscopique à frottis

Le but du test est de détecter les bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) dans des échantillons préalablement colorés. La microscopie sur écouvillon présente certaines limites, à savoir : une sensibilité inférieure par rapport à celle de la TMR et de la culture d'échantillons de l'arbre respiratoire (65% par rapport à la culture) (24), et à celle des échantillons EP (48% par rapport à la culture) (25). La sensibilité est faible chez les patients à faible charge en bacilles dans les expectorations, situation qu'on peut retrouver chez les enfants et les patients infectés par le VIH. Cet examen ne fait pas de distinction entre *M. Tuberculosis* et des mycobactéries non tuberculeuses. Cependant, si le BAAR est détecté au microscope sur écouvillon dans une zone à forte prévalence de tuberculose, il s'agit très probablement de *Mycobactérium Tuberculosis*.

Il n'y a pas non plus de distinction entre les bactéries vivantes et les bactéries inactives (bactéries mortes). Il n'existe aucune information sur la sensibilité des bacilles aux antituberculeux. L'examen microscopique des crachats sur écouvillon n'est plus le test de diagnostic initial recommandé pour la TBP. Néanmoins, il est important lorsque TMR n'est pas disponible ou pour permettre une évaluation de l'infectiosité des patients atteints de TBP, pour une surveillance de la réponse au traitement antituberculeux chez les patients qui sont TBP sensible aux médicaments ou TBP résistante aux médicaments. Cependant, des cultures sont également nécessaires pour surveiller la réponse au traitement chez ces patients.

Pour améliorer la sensibilité de l'examen microscopique des crachats :

- il est recommandé de tester deux échantillons où environ 86% des patients positifs à l'écouvillonnage sont trouvés au premier test et 12% de plus au deuxième test. Il est inutile de réaliser plus de 2 tests (26).

- Les microscopes à fluorescence utilisant des diodes électroluminescentes (LED) pour l'examen des frottis colorés à l'auramine sont préférés aux microscopes ZIEHL-NEELSEN, car ils sont plus sensibles et peuvent être lus plus rapidement. Les techniques d'enrichissement ou de concentration peuvent également augmenter la sensibilité de la microscopie (27).

4.1.4. Culture

La culture consiste à cultiver *Mycobacterium Tuberculosis* dans un milieu liquide ou solide spécifique. La culture en milieu liquide (tubes indicateurs de croissance mycobactérienne, MGIT automatisé ou manuel) est la méthode de référence pour le diagnostic de la TBP et de la TEP. Ce test n'est pas celui du diagnostic initial, compte tenu du temps nécessaire pour obtenir les résultats et de l'équipement requis. La culture sur milieux solides (Löwenstein-Jensen) est moins coûteuse que les milieux liquides et présente un moindre risque de contamination, mais il faut plus de temps pour obtenir des résultats. Il existe d'autres techniques de culture moins utilisées.

La culture est requise lorsqu'il s'agit de vérifier les erreurs de traitement, d'évaluer les effets et les résultats thérapeutiques chez les patients atteints de la tuberculose pulmonaire résistante à certains médicaments, de fournir des isolats pour certains tests tels que: LPA de première ligne pour les échantillons d'expectoration négatifs sur écouvillon, EP, Genoscholar PZA-TB II, quels que soient les résultats de l'écouvillonnage des crachats, LPA et WGS.

La culture est aussi requise pour distinguer le *Mycobacterium Tuberculosis* des mycobactéries non tuberculeuses. Les distinctions entre les espèces au sein du complexe *M. Tuberculosis* ne sont pas systématiquement recherchées. Les cultures peuvent aider à diagnostiquer la tuberculose lorsque d'autres tests bactériologiques sont négatifs ou non concluants, ceci auprès des patients TMR-négatifs présentant des signes et des symptômes de tuberculose, en particulier si une résistance est suspectée, auprès des adultes ayant des antécédents de tuberculose au cours des 5 dernières années et un résultat "Trace" au test Xpert MTB/RIF Ultra.

La culture a néanmoins certaines limites :

- elle est réalisée dans des laboratoires spécialisés (souvent des laboratoires de référence nationaux ou supranationaux) qui ont établi des procédures régulières d'assurance qualité pour la réalisation des cultures ;

- un résultat positif est obtenu en 2 à 4 semaines (*Mycobacterium Tuberculosis* est une bactérie à croissance lente) (23).

4.1.5. Antibiogramme

Il est recommandé d'effectuer un antibiogramme sur le premier isolat de tous les patients afin de déterminer les protocoles de traitement antituberculeux efficaces. Ces tests doivent être répétés si la culture des expectorations d'un patient reste positive après 3 mois de traitement, ou devient positive après une période de cultures négatives.

Les résultats des tests de sensibilité (antibiogramme) peuvent prendre jusqu'à 8 semaines en utilisant les méthodes bactériologiques conventionnelles. Mais comme mentionné ci-dessus, plusieurs tests de sensibilité moléculaire peuvent aider à reconnaître une résistance à la rifampicine et à d'autres médicaments de première ligne, ainsi que ceux de deuxième ligne en quelques heures car les différents types de souches peuvent causer une tuberculose à différentes formes de résistance aux médicaments, surtout dans le milieu de forte infection (23).

4.1.6. Radiographie du thorax

Chez l'adulte, un infiltrat multinodulaire au-dessus ou au-dessous de la clavicule est le signe le plus caractéristique de la tuberculose. Il est mieux visualisé avec une incidence apicale en lordose ou un scanner thoracique. Bien que l'atteinte pulmonaire moyenne et inférieure ne soit pas spécifique, elle doit faire suspecter une tuberculose primaire chez les patients (généralement jeunes), dont les symptômes ou les antécédents d'exposition suggèrent une infection récente, en particulier si des épanchements pleuraux sont présents. Des ganglions lymphatiques hilaires calcifiés peuvent être présents. Ils peuvent résulter d'une infection tuberculeuse primaire, mais peuvent également résulter d'une histoplasmosse dans les régions où celle-ci est endémique (23).

4.2. Tuberculose latente

4.2.1. Test cutané

Les dispositifs à injections multiples (Tine test) ne sont plus recommandés. Le test cutané à la tuberculine (TCT, méthode intradermique de Mantoux) est généralement réalisé à l'aide de dérivés protéiques purifiés. Étant donné que le test cutané à la tuberculine mesure la réponse immunitaire à *M. Tuberculosis*, il doit être positif à la fois pour l'infection latente et active et

ne peut pas faire la distinction entre les deux. Une dose standard US de 5 unités de tuberculine dissoutes dans 0,1 ml de solution est injectée à l'avant de l'avant-bras (paume). Il est important d'injecter par voie intradermique et non sous-cutanée. Une bulle ou une papule claire au moment de l'injection indique une bonne injection. Le diamètre de l'induration (et non de l'érythème) dans le grand axe du bras est mesuré 48 à 72 heures après l'injection. L'utilisation d'un stylo pour délimiter les limites d'induration de la peau peut conduire à des mesures plus précises, mais les mesures des tests cutanés sont intrinsèquement variables et sujettes à de nombreuses erreurs, y compris les décomptes finaux préférés. Des études de recherche ont montré que les mesures avec des pieds à coulisse ou une règle dont les lectures ne sont pas immédiatement visibles pour le lecteur entraînent des lectures moins déformées.

Des tests cutanés répétés à la tuberculine peuvent amener le système immunitaire à réactiver des hypersensibilités antérieures qui ont été réduites au fil du temps, provoquant des symptômes appelés « rappels ». Ce rappel pourrait faire en sorte que des contacts soient inutilement traités, puisqu'ils ne signent pas un virage récent.

Dans le cadre d'une enquête sur une épidémie, nous recommandons un test de base en deux étapes pour éviter de confondre un rappel avec une infection récente dans les environnements où une suite de tests est appropriée. L'idée est de retester les sujets avec des résultats négatifs au test tuberculinique après 3 mois comme c'est le cas en Belgique, pour voir s'ils rappellent une hypersensibilité antérieure. Sinon, ce résultat est un vrai négatif. Cependant, des résultats positifs répétés au test tuberculinique 3 mois après le test initial sont considérés comme indicatifs d'une infection récente, et le présumé devrait être mis sous traitement préventif (23,39).

Interprétation du test cutané (Farès février 2022)

Pour les enfants de moins de 16 ans :

- *Un diamètre de moins de 5 mm* : le résultat est négatif.
- *Un diamètre supérieur ou égal à 5 mm* : le résultat est positif. Il s'agit soit d'un contact récent avec un cas de TBC contagieuse, soit d'une immunosuppression, y compris le VIH. Il peut s'agir aussi de l'effet des traitements immunosuppresseurs tels que anti-TNF alpha ou fortes doses de corticostéroïdes.
- *Un diamètre supérieur ou égal à 10 mm* : le résultat est positif, il n'y a aucun des risques précités chez l'enfant de moins de 5 ans. Par contre, il y a un risque élevé de développer une TB active si une affection y est associée, comme la maladie de

Hodgkin, l'insuffisance rénale chronique, la malnutrition, le lymphome ou le diabète. Il y aussi un risque élevé d'exposition aux BK (être né ou avoir des parents qui sont nés dans une région à forte incidence supérieure à 100/100 000 habitants).

- *Un diamètre supérieur ou égal à 15 mm* : le résultat est positif.

Pour les adultes âgés de 16 ans ou plus :

- *Un diamètre de moins de 5 mm* : le résultat est négatif.
- *Un diamètre supérieur ou égal à 5 mm* : le résultat est positif. Il peut s'agir d'une infection par le VIH (indépendamment du nombre de CD4+ et d'un traitement antirétroviral éventuel), d'une immunosuppression sévère (dont l'anti-TNF-alpha), d'une transplantation d'organe, d'un stade d'insuffisance rénale terminale avec ou sans dialyse.
- *Un diamètre de 5 à 9 mm* : le résultat est douteux et il peut s'agir d'un contact récent avec un cas de TBC contagieuse ou d'une personne de 65 ans ou plus.
- *Un diamètre supérieur ou égal à 10 mm* : le résultat est positif. Il s'agit soit d'une exposition directe à un patient tuberculeux contagieux soit à du matériel infecté. Le patient court un risque élevé de développer une TB active et un risque majoré d'exposition au BK.
- *Un diamètre de 10 à 14 mm* : le résultat est douteux en cas d'absence de facteurs de risque, en cas de vaccination BCG au cours des 12 derniers mois, en cas de vaccination répétée par le BCG ou en cas de vaccination BCG après l'âge de 1 an.
- *Un diamètre supérieur ou égal à 15 mm* : le résultat est positif.

Les résultats des tests cutanés peuvent être des faux négatifs, le plus souvent auprès de certaines personnes immunodéprimées et qui prennent des médicaments (tels que des corticostéroïdes, certains immunomodulateurs biologiques, certains médicaments anticancéreux) ou sont très malades. Beaucoup de ces sujets ne répondent pas aux tests cutanés (anergie). L'anergie est causée par des anticorps inhibiteurs ou parce que trop de lymphocytes T sont recrutés à partir du site de la maladie, et qu'il en reste trop peu pour provoquer une réponse intradermique significative.

Des résultats faussement positifs au test cutané à la tuberculine peuvent survenir avec des infections mycobactériennes non tuberculeuses ou la vaccination par le BCG (Bacille Calmette-Guérin). Cependant, l'effet de la vaccination par le BCG sur le test cutané à la tuberculine disparaît généralement après quelques années. Après cette période, le test peut devenir positif en raison d'une infection tuberculeuse.

4.2.2. IGRA (Interferon-Gamma Release Assay)

L'IGRA est un nouveau test sanguin basé sur la production d'interféron-gamma par des lymphocytes exposés à l'antigène spécifique de la tuberculose *in vitro*. Les résultats des tests IGRA ne sont pas toujours cohérents avec les tests cutanés à la tuberculine, mais ces tests semblent être aussi sensibles et précis que ceux à la tuberculine dans les études de contact. Contrairement au test cutané à la tuberculine, une vaccination antérieure par le BCG ne provoque pas de l'IGRA faussement positif, mais la répétition du test cutané à la tuberculine lui-même peut entraîner des résultats de l'IGRA faiblement positifs. Semblable au test cutané à la tuberculine, l'IGRA ne peut pas faire la distinction entre la tuberculose active et latente et dans les deux cas, il existe une hypersensibilité lymphocytaire.

Les IGRA détectent une infection tuberculeuse récente plutôt qu'ancienne, étant donné que la stimulation lymphocytaire *in vitro* est brève. Par conséquent, on pense que l'IGRA est plus corrélé au risque de réactivation par rapport au test cutané à la tuberculine. L'IGRA a remplacé le test cutané à la tuberculine dans les zones où la prévalence de la tuberculose est faible et où davantage de ressources sont disponibles pour les infections latentes.

Il n'y a aucune interférence avec le BCG, aucun effet de rappel et les sujets n'ont pas à revenir pour une lecture. Le BCG interfère avec le test tuberculinique, de sorte que l'IGRA est plus spécifique pour la tuberculose latente. L'utilisation du test de libération d'interféron gamma (TLIG) est limitée dans les milieux à ressources limitées en raison de son coût relativement élevé(23).

4.3. Tuberculose extrapulmonaire

Le diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire peut se faire par la coloration acido-résistante des prélèvements des liquides corporels (LCR, urine, pleural ou péricardique) et des échantillons de tissus, grâce à l'analyse microscopique (avec coloration appropriée), une culture mycobactérienne via des tests d'amplification des acides nucléiques, et si les moyens le permettent, une radiographie pulmonaire, le test cutané à la tuberculine ou le test de libération d'interféron gamma (TLIG) ou IGRA.

Les résultats d'hémoculture sont positifs chez environ 50% des patients atteints de tuberculose disséminée. Ces patients sont souvent immunodéprimés par le VIH. Cependant, les cultures et les écouvillonnages de fluides corporels et de tissus sont souvent négatifs, car les formes EP sont souvent paucibacillaires.

Dans ces cas, les tests d'amplification des acides nucléiques peuvent être utiles, malgré le fait qu'ils ne soient pas encore approuvés à l'unanimité. Ces tests basés sur l'acide nucléique peuvent être effectués sur des échantillons de biopsie ou des fluides corporels frais et sur des tissus fixés dans les cas où, par exemple, la tuberculose n'est pas suspectée et mise en culture pendant la chirurgie. Au cas où un résultat est positif au test d'amplification des acides nucléiques, ceci constitue un diagnostic de tuberculose, mais un résultat négatif n'exclut pas non plus la présence d'une tuberculose de façon générale, car la valeur prédictive d'un test négatif est généralement inconnue et peut dépendre du traitement ou d'autres facteurs.

La lymphocytose est généralement présente dans les fluides corporels. Un signe hautement suspect dans le liquide céphalo-rachidien est une glycémie inférieure à 50% du sérum et un excès accru de protéines.

Devant des résultats suggérant fortement une tuberculose, le test cutané à la tuberculine, l'IGRA, le granulome sur la biopsie associé à une lymphocytose inhabituelle dans le LCR ou le liquide pleural, le traitement doit être initié, même si la présence des *Mycobacterium Tuberculosis* n'est pas prouvée.

Les radiographies pulmonaires et d'autres tests d'imagerie fournissent également des informations diagnostiques utiles. Une radiographie pulmonaire peut montrer des signes de tuberculose active ou primaire. Dans la tuberculose miliaire, des milliers de nodules interstitiels de 2 à 3 mm sont uniformément répartis entre les deux poumons.

D'autres tests d'imagerie sont basés sur des signes cliniques. L'atteinte abdominale ou génito-urinaire nécessite généralement une TDM ou une échographie. Les lésions rénales sont souvent visibles. Une tomodensitométrie ou une IRM est nécessaire en cas d'atteinte osseuse et articulaire. L'IRM est préférée pour les maladies de la colonne vertébrale. Un test cutané à la tuberculine ou un test de libération d'interféron gamma (TLIG) peut être initialement négatif, mais un test répété quelques semaines plus tard peut s'avérer positif (23).

V. Traitements

La prise en charge de la tuberculose constitue l'ensemble des mesures pour prévenir l'infection (parfois l'isolement respiratoire du patient) et pour lutter contre l'infection par l'utilisation des antibiotiques.

« La plupart des personnes atteintes de tuberculose non compliquée et toutes les personnes présentant des comorbidités (telles que le VIH-SIDA, l'hépatite, le diabète), en cas de réactions indésirables aux médicaments ou une résistance aux médicaments, doivent être orientées vers un spécialiste de la tuberculose » (37).

La plupart des patients souffrant de la tuberculose peuvent être traités en ambulatoire, en fonction de la gravité de la maladie et des circonstances sociales. Néanmoins, les patients doivent respecter quelques règles pour prévenir l'infection : rester à la maison, éviter les visiteurs autres que les membres de la famille qui sont considérés comme déjà exposés, et se couvrir la bouche d'un mouchoir lorsqu'ils toussent.

Les masques chirurgicaux sont efficaces pour limiter la transmission de la tuberculose, mais ils peuvent être stigmatisants et ne sont pas généralement imposés aux patients qui respectent bien les instructions. Ils sont par contre imposés à ceux qui nécessitent un traitement préalable dans les hôpitaux et les cliniques.

Les experts conseillent depuis longtemps de maintenir les précautions de contrôle des infections pendant au moins 2 semaines après le début du traitement, auquel les patients répondent par une régression de la fièvre, de la fatigue et de la toux.

On constate qu'un traitement efficace a plus de chance d'arrêter rapidement la transmission et la multiplication des bacilles, bien avant la conversion des frottis ou de culture des crachats qui dure environ 2 mois, même dans la plupart des cas résistants aux médicaments.

Cependant, une prédiction précise de la probabilité qu'un traitement soit efficace nécessite à la fois des données provenant des tests de sensibilité des isolats de patients tuberculeux et, idéalement, suffisamment de temps pour évaluer une réponse clinique favorable.

Des médicaments efficaces peuvent arrêter la transmission dans les 15 premiers jours environ, mais l'observation du patient pendant plusieurs jours peut être nécessaire pendant le traitement, pour assurer une bonne réponse clinique. Notons que le médicament doit

correspondre à un profil de sensibilité moléculaire, être pris de manière optimale et atteindre des taux sanguins thérapeutiques.

Dans le cas de la tuberculose, les conséquences de la transmission peuvent être plus importantes et la réponse au traitement être plus lente, donc plus il faut être prudent avant de supprimer les mesures préventives pour contrôler la transmission (23).

5.1. Considérations de santé publique

Pour assurer la guérison, limiter la transmission et l'apparition de souches résistantes aux antibiotiques, les programmes de santé publique devraient garantir l'observance du traitement, même lorsque les patients sont traités par leur médecin traitant. Dans la plupart des états américains, le traitement de la tuberculose (y compris les tests cutanés, les radiographies pulmonaires et les médicaments) est disponible gratuitement dans les cliniques de santé publique, ce qui réduit les obstacles au traitement.

La thérapie sous observation directe fait de plus en plus partie de la prise en charge optimale des patients. Cette thérapie consiste à surveiller la prise de chaque dose de médicament par un agent de santé publique (idéalement pas un membre de la famille). L'observation directe du traitement augmente les chances de guérison complète.

Le traitement sous observation directe est particulièrement important chez les enfants et les adolescents infectés par le VIH, les malades mentaux ou toxicomanes, et après échec du traitement, rechute ou émergence de résistance aux antibiotiques. Certains programmes offrent l'autotraitement facultatif comme option pour les patients qui souhaitent se faire soigner. L'idéal serait que des combinaisons à dose fixe soient utilisées pour empêcher la monothérapie d'induire une résistance aux médicaments. Des dispositifs mécaniques de surveillance des médicaments ont été proposés pour améliorer l'adhésion à la thérapie d'auto-administration sélective. Les agents de santé publique se rendent habituellement à domicile pour s'assurer et évaluer les difficultés potentielles du traitement liées à certains facteurs tels que la pauvreté extrême, l'insécurité du logement, l'alcoolisme ou la maladie mentale. Les agents de santé publique peuvent également identifier d'autres cas actifs et prendre soin des contacts proches. Ce rôle est attribué aux Relais communautaires (RECO) en RDC et les IT (Infirmiers titulaires) des aires de santé au niveau des communautés.

Les contacts étroits sont des personnes qui respirent le même air pendant une longue période, principalement des personnes qui vivent dans le même appartement, mais peuvent également

inclure des collègues de travail, des camarades de classe et des personnes qui fréquentent le même terrain de jeu. La durée et le degré exacts d'exposition qui présentent un risque varient souvent considérablement, car la sensibilité des patients tuberculeux varie aussi considérablement.

Chez les patients très contagieux, fait confirmé par le nombre de membres de la famille malades ou par un test cutané positif, même des contacts relativement éloignés (comme les passagers d'un même autobus) doivent subir un examen cutané, une évaluation pour une infection latente et un traitement préventif si nécessaire. Les patients qui n'infectent pas leurs contacts familiaux sont moins susceptibles d'infecter des contacts occasionnels (23).

5.2. Hospitalisation

L'hospitalisation pour une tuberculose active est indiquée principalement en cas de grave maladie concomitante, de problèmes sociaux (comme ceux des sans-abris), de demande de procédures de diagnostic, de besoin d'isolement respiratoire chez les personnes vivant dans des zones densément peuplées, dans lesquelles elles sont en contact fréquent avec des personnes non exposées (essentiel surtout lorsqu'un traitement efficace ne peut être garanti).

Les conséquences de la tuberculose résistante aux médicaments sont si graves qu'une hospitalisation avec isolement respiratoire est nécessaire au début du traitement, au moins jusqu'à ce qu'une réponse clinique au traitement soit satisfaisante. Idéalement, tous les patients hospitalisés devraient être dans une chambre à pression négative avec 6 à 12 renouvellements d'air par heure. Le personnel de santé entrant dans l'espace doit porter un respirateur correctement ajusté (pas un masque chirurgical) qui répond aux recommandations de la certification de l'Institut national pour la sécurité et la santé au travail (N-95 ou mieux). Étant donné que le risque d'infection chez d'autres patients sensibles hospitalisés est élevé, même si les patients recevant un traitement efficace deviennent de moins en moins contagieux avant que leurs prélèvements d'expectoration ne soient devenus négatifs, ils ne sont généralement retirés de l'isolement respiratoire qu'après 3 frottis d'expectoration négatifs endéans les 2 jours, avec au moins un prélèvement matinal négatif.

Deux tests négatifs d'amplification des acides nucléiques dans les expectorations sont acceptables pour exclure la tuberculose à des fins d'isolement chez les patients évalués pour les symptômes, mais ne peuvent pas être utilisés dans les cas de tuberculose connue, étant donné que l'ADN de *Mycobacterium Tuberculosis* peut encore être mis en évidence par les tests d'amplification des acides nucléiques pendant une longue durée encore, même après que

le traitement ait rendu le patient moins infectieux. Cependant, il est souvent normal de renvoyer le patient directement à la maison depuis la chambre d'isolement, quel que soit l'état de l'écouvillon d'expectoration. En effet, les membres de la famille (qui ont déjà été infectés) sont susceptibles d'être moins à risque que les patients hospitalisés.

Une question courante est de savoir combien de temps un patient doit être hospitalisé pour une tuberculose. La plupart des patients tuberculeux peuvent être diagnostiqués et traités entièrement en ambulatoire, quel que soit l'état de l'écouvillon d'expectoration. Donc s'ils vivent à la maison, il n'y a pas de durée d'hospitalisation, tout est fonction de l'état clinique du patient, et l'infection diminue rapidement une fois qu'un traitement efficace est instauré (23).

5.3. Médicaments antituberculeux de première intention

Les médicaments de première intention sont utilisés en association pour le traitement initial: isoniazide (INH) ou (H), rifampicine (RIF) ou (R), pyrazinamide (PZA) ou (Z) et éthambutol (EMB) ou (E). Il existe différents types de protocoles de traitement de la tuberculose qui sont privilégiés en fonction de nombreux facteurs. Le traitement de première ligne peut être administré à différents intervalles.

L'isoniazide (INH) ou (H)

Effets thérapeutiques et mécanisme d'action :

L'isoniazide est administrée par voie orale une fois par jour, sa pénétration tissulaire est élevée (y compris le LCR) et a un puissant effet bactéricide. Il reste le médicament unique le plus efficace et le moins cher contre la tuberculose.

Des décennies d'utilisation incontrôlée (souvent en monothérapie) dans de nombreux pays (en particulier en Asie de l'Est) ont entraîné une forte augmentation de la proportion de souches résistantes. Aux États-Unis, environ 10% des souches sont résistantes à l'INH (23).

Principaux effets secondaires et précautions d'emploi :

Les effets secondaires comprennent les éruptions cutanées, la fièvre et rarement l'anémie et l'agranulocytose. L'INH provoque des élévations transitoires asymptomatiques des taux d'aminotransférases chez maximum 20% des patients, et une hépatite symptomatique (généralement réversible) chez environ 1/1 000. L'hépatite clinique est plus fréquente chez les

patients de plus de 35 ans, les alcooliques, les femmes en post-partum et les patients atteints d'une maladie hépatique chronique.

Les tests mensuels de la fonction hépatique ne sont pas recommandés, sauf si le patient présente des facteurs de risque de maladie hépatique. Les patients souffrant de fatigue inexpliquée, d'anorexie, de nausées, de vomissements ou d'ictère peuvent présenter une hépatotoxicité. Le traitement est interrompu et des tests hépatiques sont effectués.

Les patients symptomatiques avec des taux d'aminotransférases significativement élevés (ou des élévations asymptomatiques supérieures à 5 fois la normale) souffrent par définition d'hépatotoxicité et, par conséquent, le traitement par l'INH est immédiatement arrêté. Si les taux d'aminotransférases reviennent à la normale après une augmentation modérée et que les symptômes disparaissent, le patient peut être traité en toute sécurité avec une demi-dose pendant 2 à 3 jours. Les doses complètes peuvent être reprises avec une surveillance attentive de la récurrence des symptômes et de la détérioration de la fonction hépatique.

Si un patient reçoit simultanément de l'INH, du RIF et du PZA, les trois médicaments doivent être arrêtés et les protocoles d'entretien doivent être exécutés séparément pour chaque médicament. L'INH et le PZA sont plus susceptibles que le RIF de provoquer une hépatotoxicité.

La neuropathie périphérique due à une carence en pyridoxine (vitamine B6) induite par l'INH touche couramment les femmes enceintes ou allaitantes, les patients souffrant de malnutrition, diabétiques ou séropositifs, alcooliques, cancéreux ou insuffisants rénaux, et les personnes âgées. La pyridoxine n'est généralement pas nécessaire chez les enfants et les jeunes adultes en bonne santé, mais la prise quotidienne de 25 à 50 mg de pyridoxine peut éviter cette complication. Comme l'INH ralentit le métabolisme hépatique de la phénylhydantoïne, sa dose doit être réduite.

L'INH peut également provoquer de graves réactions au disulfirame (Antabuse), un médicament parfois utilisé pour traiter l'alcoolisme. Il est possible de prescrire l'INH pendant la grossesse (23).

La rifampicine

Effets thérapeutiques et mécanisme d'action :

La rifampicine est bactéricide, sa voie d'administration est orale avec une bonne absorption. Sa pénétration au niveau cellulaire est facile même dans le LCR où elle agit rapidement. Elle peut également éliminer les microorganismes latents dans les macrophages et dans les lésions caséuses qui peuvent déclencher des rechutes tardives (23).

Principaux effets secondaires et précautions d'emploi :

Les effets secondaires comprennent l'ictère cholestatique (rare), la fièvre, la thrombocytopénie et l'insuffisance rénale. La RIF est moins hépatotoxique que l'INH. Les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte lors de l'utilisation de la RIF. Elle accélère le métabolisme des anticoagulants, des contraceptifs oraux, des corticostéroïdes, de la digitoxine, des hypoglycémisants oraux, de la méthadone et de nombreux autres médicaments. Les interactions entre la rifampicine et de nombreux médicaments antirétroviraux sont particulièrement complexes. L'avis d'un expert spécialisé est donc nécessaire pour les utiliser en combinaison. Enfin, prescrire la RIF pendant la grossesse est sans danger (23).

Les nouvelles rifampicines suivantes sont disponibles pour des circonstances particulières :

- **La Rifabutine** est utilisée lorsque les patients prennent des médicaments qui provoquent des interactions inacceptables avec la RIF (en particulier les médicaments antirétroviraux). La Rifabutine est associée à une uvéite lorsqu'elle est associée à la clarithromycine ou au fluconazole (23).
- **La Rifapentine** est utilisée dans un protocole hebdomadaire et un nouveau protocole de traitement de 4 mois, mais pas chez les enfants, les patients infectés par le VIH (en raison des taux d'échec thérapeutique inacceptables) ou la tuberculose extrapulmonaire. Elle est également utilisée selon un schéma de 12 doses une fois par semaine dans le cadre d'un schéma de surveillance directe pour la prophylaxie à l'INH dans la tuberculose. Cette association prophylactique n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 ans, encore moins chez les patients infectés par le VIH sous traitement antirétroviral ou les femmes enceintes, ou qui envisagent de le devenir pendant le traitement, car la sécurité dans ces groupes est inconnue (23).

Le Pyrazinamide (PZA)

Effets thérapeutiques et mécanisme d'action :

C'est un bactéricide par voie orale. Lorsqu'il est utilisé dans un régime de soins intensifs pendant les 2 premiers mois, il réduit la durée du traitement à 6 mois et évite le développement de la résistance au RIF.

Principaux effets secondaires et précautions d'emploi :

Les effets secondaires sont principalement constitués des troubles gastro-intestinaux et de l'hépatite. Le pyrazinamide favorise souvent l'hyperuricémie, qui est généralement bénigne et provoque rarement la goutte. Il est couramment utilisé pendant la grossesse, mais son innocuité n'a pas été établie(23).

L'éthambutol (EMB)

Effets thérapeutiques et mécanisme d'action :

Ce médicament est administré par voie orale et est le médicament de première ligne le mieux toléré.

Principaux effets secondaires et précautions d'emploi :

Les effets secondaires principaux toxiques comprennent la névrite optique, qui survient plus fréquemment à fortes doses (par exemple 25 mg/kg) et/ou pendant plus de 2 mois, et l'insuffisance rénale.

Les personnes atteintes de névrite optique sont initialement incapables de faire la distinction entre les bleus et les verts, puis leur vision se détériore. Ce symptôme peut être inversé s'il est détecté tôt, en testant l'acuité visuelle et la vision des couleurs de base des patients tous les mois (23).

Des précautions doivent être prises lorsque la communication est limitée par des barrières linguistiques ou culturelles. Pour des raisons similaires, l'EMB est généralement évité chez les jeunes enfants qui ne peuvent pas lire les graphiques visuels, mais il peut être utilisé au besoin en cas de résistance ou d'intolérance à d'autres antibiotiques. L'éthambutol peut être utilisé sans danger pendant la grossesse. La résistance à l'EMB est moins fréquente que les autres médicaments de première intention (23).

5.4. Médicaments antituberculeux de deuxième intention

C'est un groupe d'antibiotiques utilisé efficacement en cas d'intolérance ou de résistance aux médicaments de première intention: les aminosides et les médicaments polypeptidiques étroitement apparentés, la capréomycine (injectable uniquement) et les fluoroquinolones(40).

La Streptomycine

Effets thérapeutiques et mécanisme d'action :

La Streptomycine, autrefois le produit injectable original le plus courant, est aujourd'hui rarement utilisée. Elle a été remplacée par de nouvelles molécules orales de deuxième ligne, ce qui la rend de plus en plus difficile à obtenir.

Elle est pourtant très efficace et a un effet bactéricide. La résistance est encore relativement rare dans les pays développés, mais plus courante dans d'autres parties du monde. Bien que la pénétration dans le LCR soit faible, l'administration intrarachidienne ne doit pas être utilisée si d'autres agents efficaces sont disponibles (23).

Effets indésirables associés de la streptomycine et précautions d'emploi :

Les effets indésirables comprennent les lésions tubulaires rénales, les lésions vestibulaires et l'ototoxicité. La dose est d'environ 15 mg/kg IM. La dose est généralement de 1g chez l'adulte et de 0,75 g (10 mg/kg) chez les patients de plus de 60 ans. Pour limiter les effets secondaires liés à la dose, le médicament n'est administré que 5 jours par semaine pendant 2 mois maximum, puis deux fois par semaine au besoin pendant encore 2 mois supplémentaires. L'insuffisance rénale nécessite une fréquence d'administration réduite de 12 à 15 mg/kg/dose, 2 à 3 fois par semaine. Les patients doivent être surveillés à l'aide de tests d'équilibre, d'audition et de créatinine sérique.

Les effets secondaires de la streptomycine comprennent également les éruptions cutanées, la fièvre, l'agranulocytose et la maladie sérique. Des bouffées de chaleur et des picotements autour de la bouche accompagnent généralement les injections mais disparaissent rapidement.

Contre-indication :

La streptomycine est contre-indiquée pendant la grossesse car elle peut provoquer une toxicité vestibulaire et une ototoxicité chez le fœtus.

La Kanamycine et l'Amikacine

La Kanamycine et l'Amikacine sont efficaces, même chez les personnes résistantes à la streptomycine. Ses toxicités rénales et neurologiques sont similaires à celles de la streptomycine. La Kanamycine injectable est largement utilisée dans les cas de tuberculose multirésistante (TB-MDR), mais l'Amikacine la remplace rapidement dans des situations de plus en plus rares où l'injection est nécessaire.

La Capréomycine

Ce bactéricide apparenté aux glycosides non aminés, administré par voie parentérale, est dose-dépendante dans son efficacité et a pratiquement les mêmes effets secondaires que ceux des aminosides. La Capréomycine a été un agent important dans le traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MDR), car les souches résistantes à la streptomycine sont souvent sensibles à la capréomycine, qui est légèrement mieux tolérée que les aminosides lorsqu'elle est administrée sur de longues périodes. Comme pour tous les produits injectables, l'administration est douloureuse et moins bien tolérée que les nouveaux protocoles de résistance aux médicaments oraux actuellement privilégiés.

Fluoroquinolones et autres médicaments de deuxième ligne

Certaines fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine) sont les antituberculeux les plus efficaces et les plus sûrs après l'isoniazide et la rifampicine. Cependant, jusqu'à l'introduction d'un nouveau protocole de dosage de 4 mois pour la moxifloxacine, les fluoroquinolones n'étaient pas des agents de première ligne pour la tuberculose sensible à l'isoniazide et à la rifampicine. « *La moxifloxacine semble être aussi efficace que l'isoniazide lorsqu'elle est associée à la Rifampicine ou à la Rifapentine* » (23).

D'autres médicaments de deuxième ligne comprennent l'éthionamide, la cyclosérine et l'acide para-aminosalicylique (PAS). Ces agents sont moins efficaces et plus toxiques que les autres antituberculeux, mais étaient indispensables jusqu'à l'avènement des protocoles tout oraux. Les médicaments antituberculeux les plus récents comprennent la bédaquiline, le délamanide, le prétomanide et le sutézolide. Ils étaient réservés aux patients tuberculeux hautement résistants ou intolérants à d'autres médicaments de seconde ligne, mais sont de plus en plus utilisés dans des protocoles oraux uniquement résistants aux médicaments (23).

5.4. Résistance aux médicaments

La résistance aux médicaments est un gros problème de santé publique, qui résulte de mutations génétiques spontanées. Un traitement incomplet, un suivi ou une monothérapie incohérente et une mauvaise observance sélectionnent ces organismes résistants.

Au fur et à mesure que les souches résistantes aux médicaments évoluent et prolifèrent, des mutations ultérieures peuvent acquérir une résistance à d'autres médicaments. De cette façon, les organismes peuvent devenir progressivement résistants à plusieurs antibiotiques, et ce processus peut se dérouler rapidement, même si le transfert de plasmide entre les mycobactéries n'est pas impliqué.

Selon l'OMS en 2008, les causes de la résistance aux médicaments sont de trois types :

- causes liées aux prestations des soins (programme de lutte contre la tuberculose mal organisé ou insuffisamment financé, absence de directives, formation insuffisante, faible surveillance du traitement et des effets indésirables) ;
- causes liées aux médicaments (qualité médiocre, posologie insuffisante, rupture de stock, mauvaise condition d'entreposage) ;
- causes liées aux patients (manque d'information, mauvaise observance du traitement, mauvaise absorption des médicaments) (40).

Cependant, chez tous les patients, la cause la plus fréquente de tuberculose pharmacorésistante est la transmission de personne à personne, souvent chez des personnes atteintes de tuberculose pharmacorésistante insoupçonnée, non diagnostiquée ou insuffisamment traitée.

Selon l'OMS, une personne sur trois seulement a accès à un traitement efficace contre la tuberculose pharmacorésistante. Dans les régions où les tests de résistance sont inadéquats ou indisponibles, de nombreux patients qui ne répondent pas au traitement de première intention ne sont probablement pas diagnostiqués comme étant atteints de tuberculose multirésistante (TB-MR), ce qui expose les patients tuberculeux sensibles aux médicaments à un risque de réinfection (29).

Il a été démontré que l'utilisation de tests moléculaires rapides pour la tuberculose et la résistance à la rifampicine réduit la prévalence de la tuberculose résistante aux médicaments. Les catégories de résistance aux antimicrobiens sont définies en fonction des antibiotiques auxquels les organismes sont résistants :

- *Tuberculose multirésistante (TB-MR)*: résistance à l'isoniazide et à la rifampicine, les deux médicaments de première intention les plus efficaces, avec ou sans résistance à d'autres médicaments.
- *Pré-tuberculose-XDR*: résistance à l'isoniazide et à la rifampicine et à toute fluoroquinolone.

Définition alternative du CDC (Centers for Disease Control and Prevention): résistance à l'isoniazide, à la rifampicine et à un produit de deuxième intention injectable (amikacine, capréomycine et kanamycine).

- *La tuberculose très résistante aux médicaments (tuberculose ultrarésistante (XDR-TB))*: résistance à l'isoniazide, à la rifampicine, à toute fluoroquinolone et à au moins un médicament supplémentaire du groupe A (les médicaments du groupe A sont la lévofloxacine, la moxifloxacine, la bédaquiline et le linézolide. Ce sont les médicaments les plus puissants utilisés contre la tuberculose résistante aux médicaments et nécessitant des protocoles de traitement plus longs.).

Le diagnostic de la tuberculose multirésistante (TB-MR) et l'utilisation de thérapies de deuxième intention sont essentiels en termes de durée, de coût et de succès du traitement. Cependant, des protocoles plus récents, plus courts et uniquement oraux pour la tuberculose résistante aux médicaments, ont rendu moins difficile le traitement, et ces problèmes ne sont plus des facteurs de succès ou d'échec clinique.

En raison du nombre élevé d'épidémies signalées de tuberculose multirésistante (TB-MR) et des limites du diagnostic et du traitement, la charge mondiale reste élevée. Environ 71% des cas confirmés bactériologiquement ont eu accès à des tests de résistance à la rifampicine (un substitut pour identifier la tuberculose multirésistante) en 2020, une amélioration par rapport aux 61% signalés en 2019.

En 2020, l'OMS a signalé 157 903 nouveaux cas de tuberculose multirésistante (TB-MR) dans le monde, soit seulement 38% du total estimé. L'OMS estime que seule 1 personne sur 3, qui développe chaque année une tuberculose multirésistante (TB-MR)/résistante à la rifampicine (RR-TB), est inscrite à des protocoles de traitement (29,3).

Les nouveaux médicaments antituberculeux bédaquiline, délamanide, prêtomanide, et la fluoroquinolone moxifloxacine sont des agents oraux très actifs contre les souches résistantes aux médicaments, avec des durées de traitement plus courtes que les autres protocoles. Ils ont le potentiel de contrôler l'épidémie de tuberculose pharmacorésistante, car ils arrêtent

rapidement la transmission et ont des taux élevés de traitement complet et de guérison. Les efforts mondiaux doivent se poursuivre pour fournir un accès et un suivi complet du traitement.

En Belgique, les médicaments de première intention sont de catégorie A et sont remboursés à 100%. Par contre, un certificat B doit être demandé pour le remboursement de la rifampicine à un médecin-conseil (39).

En RDC, tous les traitements sont rendus gratuits grâce à l'appui des partenaires de santé (Fond mondial, USAID, SANRU,...) pour permettre une observance et augmenter les chances d'une issue favorable au traitement (40).

5.5. Protocoles de traitement

Le traitement de tous les patients qui présentent une nouvelle tuberculose non précédemment traitée comprend les éléments suivants: une phase initiale intensive de 2 mois et une phase de consolidation de 4 à 7 mois.

La phase initiale intensive du traitement comprend 4 antibiotiques : Isoniazide (INH) Rifampicine (RIF), Pyrazinamide (PZA) et Éthambutol (EMB). Ces médicaments peuvent être administrés quotidiennement pendant cette phase de 2 mois de traitement, ou quotidiennement pendant 2 semaines, puis 2 ou 3 fois/semaine pendant 6 semaines.

L'administration intermittente (habituellement avec des doses plus élevées) est habituellement satisfaisante du fait de la croissance lente des bacilles tuberculeux et de l'effet résiduel sur la croissance post-antibiotique. Cependant, le traitement quotidien est recommandé en cas de TB-MR (multidrug-resistant TB) ou de co-infection par le VIH.

Des protocoles impliquant un dosage moins fréquent que quotidiennement doivent cependant être mis en place en cas de traitement directement surveillé, car chaque dose devient plus importante. Après 2 mois de traitement intensif avec 4 médicaments, le PZA (pyrazinamide) et l'EMB (éthambutol) sont habituellement arrêtés, en fonction de la sensibilité aux médicaments de l'isolat original (23).

En ce qui concerne le traitement en phase continue, celui-ci dépend avant tout des résultats du test antibiotique pour le premier isolat (si disponible), de la présence ou de l'absence de

lésions cavitaires sur la radiographie pulmonaire initiale, des résultats de la culture et de l'écouvillon après 2 mois.

Si le test et une culture de 2 mois sont positifs, ceci indique la nécessité d'un traitement plus long. Si la culture et l'écouvillon sont négatifs, quelle que soit la radiographie pulmonaire, ou si la culture ou l'écouvillon est positif mais que la radiographie ne montre aucune caverne, il faut poursuivre le traitement par INH et RIF pendant 4 mois supplémentaires (6 mois au total). Si les radiographies montrent une caverne et que les frottis ou les cultures sont positifs, le traitement INH et RIF est poursuivi pendant 7 mois supplémentaires (9 mois au total). Dans les deux protocoles, l'EMB est généralement arrêté si la culture ne montre aucune résistance à l'un ou l'autre médicament. Les médicaments d'entretien sont administrés quotidiennement ou 2 à 3 fois par semaine si le patient n'est pas séropositif. Les patients dont la culture et le frottis sont négatifs, sans caverne aux rayons X et séronégatifs pour le VIH à 2 mois, peuvent recevoir de l'INH et de la rifapentine une fois par semaine. Les patients avec une culture positive après 2 mois de traitement doivent être évalués pour déterminer la cause. L'évaluation de la cause commune de la TB-MR (tuberculose multirésistante) doit être approfondie. Les médecins doivent également rechercher d'autres causes courantes comme la non-observance, la résistance aux médicaments, la malabsorption des médicaments, etc.

Le nombre total de doses (calculé en multipliant la dose hebdomadaire par le nombre de semaines) doit être administré pendant la période initiale et la période de suivi. Par conséquent, si le patient oublie une dose, le traitement sera prolongé plutôt qu'arrêté à la fin de la période. Une étude clinique publiée en 2021 décrit un nouveau protocole de 4 mois de traitement de la tuberculose avec de la rifapentine 1200 mg per os une fois par jour (30,31). Selon cette étude, ce protocole n'était pas moins efficace que le protocole standard de 6 mois avec rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol. En effet, elle ne démontrait aucune différence dans les effets indésirables graves entre les 2 protocoles.

Les aliments riches en matières grasses servent à améliorer l'absorption de la rifapentine dans l'intestin. Le protocole rifapentine-moxifloxacine de 4 mois est plus coûteux que le protocole standard de 6 mois, ce qui explique que de nombreux programmes de santé publique continuent d'utiliser le protocole standard. Celui de 4 mois sera plutôt réservé aux cas non compliqués qui ont des difficultés avec l'observance du protocole de 6 mois, surtout dans le cas où un voyage est prévu avant la fin des 6 mois.

Jusqu'à récemment, le traitement de la tuberculose résistante aux médicaments était de longue durée (18 à 24 mois), selon le type de résistance aux médicaments, et difficile pour les patients en raison des longues injections, des effets secondaires graves et son coût, surtout en cas d'hospitalisation prolongée.

Plus que la tuberculose sensible aux médicaments, la tuberculose résistante aux médicaments nécessite une prise en charge par une équipe de professionnels spécialisés, dans des centres de traitement dotés de systèmes de soutien appropriés. Cependant, les découvertes récentes sur les protocoles entièrement oraux utilisant de nouveaux médicaments pour la tuberculose résistante aux médicaments impactent le taux de réussite, la tolérabilité et le coût du traitement. Un protocole à trois médicaments (connu sous le nom de protocole BPaL) - impliquant la bédaquiline, le prétozanide et le linéazolid - a été utilisé pour traiter 109 patients atteints de tuberculose ultrarésistante aux médicaments étendue (XDR-TB), de tuberculose résistante au traitement ou de tuberculose multirésistante réactive. Dans cette étude, 90% des résultats des patients étaient bons (32).

Bien que la toxicité médicamenteuse du linéazolid ait constitué la principale limite de cette étude, des études ultérieures ont testé d'autres variantes de protocoles à faible dose de linéazolid et d'administration orale, uniquement dans le cas de tuberculose pharmacorésistante. Le développement de protocoles plus courts et plus tolérables est un élément clé de la lutte mondiale contre la tuberculose, mais il est important que chaque pays déploie davantage d'efforts pour diagnostiquer et traiter efficacement ces cas et prévenir leur propagation.

VI. Pronostic

La tuberculose est une maladie grave et souvent mortelle si elle n'est pas traitée. Après 5 ans sans traitement, le pronostic des patients atteints de tuberculose pulmonaire (TPB) non infectés par le VIH sur frottis positifs est le suivant : 50 à 60% meurent (taux de létalité) ; 20 à 25% guérissent spontanément et 20 à 25% continueront d'avoir des symptômes (33).

La tuberculose chez les patients infectés par le VIH non traités avec des médicaments antirétroviraux est presque toujours mortelle si elle n'est pas traitée. Même avec l'utilisation de médicaments antirétroviraux, la mortalité reste plus élevée que chez les patients non infectés par le VIH (35,36).

Les facteurs de risque d'un mauvais pronostic (décès ou récurrence) comprennent les comorbidités avec une infection par le VIH, le diabète ou le BPCO, avec présence de cavités sur les radiographies thoraciques, une charge bactérienne élevée et une pharmacorésistance aux antituberculeux.

VII. Prévention

Les patients tuberculeux non traités et bactériologiquement confirmés infectent en moyenne 10 personnes par an. Le dépistage et un traitement rapide peuvent contribuer à briser la chaîne de l'infection tuberculeuse. Les prestataires de soins de santé ont le devoir d'évaluer chaque toux pour détecter la tuberculose et traiter les cas confirmés de manière appropriée. Les personnes âgées de 5 ans et plus et les adultes séronégatifs asymptomatiques doivent subir un dépistage de la tuberculose par radiographie et test IGRA. Si le test cutané et/ou le test IGRA est positif, il faut les soumettre à un traitement préventif à la tuberculose même si la radiographie est normale (40).

Le développement de la tuberculose chez l'enfant devrait en réalité conduire à une recherche active de la maladie dans l'environnement familial et scolaire, afin d'identifier le cas index. Le traitement préventif à la tuberculose est administré aux personnes atteintes d'une infection tuberculeuse latente (ILT). En fait, toutes les personnes infectées par *Mycobacterium Tuberculosis* ne développent pas une tuberculose active. Le risque à vie de la développer est estimé entre 5 et 10%. Cependant, le risque de développer une maladie après une infection dépend de plusieurs facteurs, dont le plus important est le statut immunitaire de l'hôte, en particulier de l'enfant, et par conséquent, une tuberculose active doit être exclue (39).

En RDC le traitement préventif a pour régime la bithérapie pendant 3 mois (3RH, 3HP) avec comme alternative 6 INH pour les PVVH en traitement de deuxième ligne.

Le schéma thérapeutique contenant INH et Rifampicine peut être utilisé chez les individus de tout âge (40).

Trois types de mesures sont à respecter pour limiter la transmission de la tuberculose : les mesures administratives, environnementales et les mesures de protection individuelle.

7.1. Les mesures administratives

Les mesures de contrôle suivantes sont recommandées aux établissements de santé recevant des patients souffrant de la tuberculose en ambulatoire ou en milieu hospitalier :

- une évaluation du risque infectieux au sein des structures pour élaborer des plans de lutte contre les infections ;
- une sensibilisation du personnel, des patients et leur famille aux risques de transmission et aux mesures de contrôle des infections à prendre ;
- une identification rapide des personnes qui toussent pour les isoler des autres ;
- un respect strict des règles d'hygiène en cas de toux (collecter les crachats à l'extérieur pour les structures mal équipées) ;
- Il est recommandé également d'effectuer une surveillance régulière de la tuberculose et du VIH parmi les agents de santé impliqués dans les soins aux patients. En cas de maladie, l'administration prendra les mesures appropriées, comme l'affichage de messages pédagogiques (consignes sur les mouvements du patient et ses gestes, lavage des mains régulier, ...).

7.2. Les mesures environnementales

La ventilation naturelle et mécanique et l'exposition aux ultraviolets constituent la seconde intervention. Elles ne sont valables que si des mesures administratives sont prises. Il vaut mieux privilégier la ventilation naturelle dans la salle d'attente, tandis que la salle d'examen peut être ventilée naturellement ou mécaniquement. Entre le prestataire et le patient au moment de l'entretien, la circulation d'air devrait se faire de l'extérieur via le conseiller puis terminer par le patient pour réduire le risque de contamination.

Les chambres des patients doivent être bien ventilées, naturellement ou mécaniquement (ventilateurs), avec portes et fenêtres ouvertes, et une bonne circulation d'air vers l'extérieur, avec extracteur d'air.

7.3. Les mesures de protection personnelle

Ces mesures comprennent : obliger les patients à porter des masques chirurgicaux ou un masque N95 lors du passage de l'équipe des prestataires, exiger que les visiteurs portent des masques N95 et le lavage des mains.

Pour le contrôle des infections à domicile, il est le plus souvent conseillé aux patients de prendre des mesures simples jusqu'à ce que la toux disparaisse dans les 2 à 3 semaines après le début du traitement : utiliser des mouchoirs jetables qui couvrent la bouche et le nez lorsqu'ils toussent ou éternuent, porter le masque en permanence et ouvrir les fenêtres pour aérer la pièce.

VIII. La situation socio-économique des tuberculeux

La tuberculose est une maladie infectieuse associée à la pauvreté, à la malnutrition et à l'immunodéficience. Les 5 à 10% des personnes infectées qui développent une tuberculose active ont un système immunitaire affaibli qui n'est plus capable de combattre l'infection (29). Cependant, la malnutrition accélère la progression de l'infection latente à la tuberculose active. Comme la prise de médicaments antituberculeux rend le patient affamé, les personnes souffrant de malnutrition interrompent souvent le traitement (38). Cela se traduit par une adhésion au traitement plus faible et un roulement plus élevé lors du suivi. L'arrêt du traitement expose les malades à un risque de résistance aux médicaments.

En République démocratique du Congo, la population concernée par la maladie est composée majoritairement de personnes en situation critique, vulnérables, exposées de manière accrue à la tuberculose en raison de leur lieu de résidence ou de travail, d'un accès limité à des services antituberculeux de qualité. Les personnes atteintes de tuberculose biologique, ou définies comme des personnes à haut risque de tuberculose, le sont en raison de facteurs comportementaux à risque (prisonniers, mineurs, réfugiés de guerre, personnes déplacées, militaires, policiers, Pygmées).

Dans la Zone de santé de Nzanza, la plupart des personnes souffrant de tuberculose sont issues de familles défavorisées et sans emploi, habitant des logements construits sans respecter les normes urbanistiques, étroits, mal aérés, fréquentés par des familles nombreuses dans des conditions d'insalubrité et de promiscuité parfois très prononcées, souffrant de mauvaise alimentation et confrontés à un manque d'accès aux soins médicaux.

C. MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. Site de l'étude

L'étude se déroule à Matadi dans la zone de santé de Nzanza, dans la Province du Kongo Central en République démocratique du Congo.

La Zone de santé de Nzanza est située au nord-est de la ville de Matadi. Elle compte à ce jour 11 aires de santé, 1 hôpital général de référence, 2 Centres de Santé de référence, 9 Centres de Santé, 4 Centre de diagnostic et traitement et 7 Centres de traitement, pour une population de 190 303 habitants.

Les personnels de santé et leurs collaborateurs (relais communautaires et mobilisateurs sociaux) travaillent en parfaite harmonie, et sont continuellement formés et recyclés pour renouveler leurs savoirs et leurs pouvoirs.

II. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive réalisée grâce à une enquête auprès des personnes souffrant de la tuberculose, les membres de leur famille, leurs voisins dans la communauté et les professionnels de santé. Dans un deuxième temps, nous avons récolté les données grâce à une revue documentaire disponible au niveau du bureau central de la Zone de Santé de Nzanza, de 2018 à 2020.

III. Échantillonnage

3.1. Les unités statistiques

Les unités statistiques sont les personnes diagnostiquées d'une tuberculose au niveau de la Zone de Santé de Nzanza.

3.2. Critères d'inclusion

L'étude s'est intéressée au groupe de personnes ayant (eu), la tuberculose, dont l'âge varie entre 18 et 65 ans et qui sont prises en charge par un CDT.

3.3. Critères d'exclusion

Tous les patients qui n'auront pas voulu participer à l'étude ou qui ne seront pas en mesure de répondre aux questions.

3.4. Taille de l'échantillon

Pour la partie revue documentaire, un échantillonnage exhaustif de tous les dossiers des patients (848 personnes) souffrant de la tuberculose a été effectué grâce aux registres des malades de 2 CDT, de l'hôpital général de référence de la zone de Santé de Nzanza, et d'un Centre de santé de référence. Une enquête a ensuite été réalisée auprès des personnes souffrant de la tuberculose. 50 patients au total ont été approchés dans leur domicile.

3.5. Technique d'échantillonnage

Nous avons sélectionné un échantillon de 50 malades souffrant de la tuberculose, sur base d'un sondage réalisé à partir des données de registre pour retracer les adresses des patients, pour des raisons de faisabilité, de commodité et d'accessibilité de leur lieu de résidence, compte tenu de la complexité du relief de la ville de Matadi. La plupart des patients retrouvés était sur la liste des registres de 2019 et 2020.

IV. Liste des variables et définition opérationnelle

4.1. Pour la partie revue documentaire

4.1.1. Variables d'intérêts

- **Issue du traitement** : patients guéris après la première ligne et patients guéris après la deuxième ligne.
- **Attribut des non-guéris** : ils ont été classés en quatre catégories : échec du traitement, abandon du traitement, développement d'une résistance et décès.
- **Sexe des patients** : nous avons pris en compte le sexe de tous les patients.

4.2. Pour la partie enquête

4.2.1. Variable dépendante

Le type de tuberculose diagnostiqué est défini par la tuberculose pulmonaire, tuberculose multirésistante ou tuberculose ultrarésistante. Ne pouvant pas distinguer la tuberculose multirésistante de la tuberculose ultrarésistante, nous avons fusionné les deux types en tuberculose résistante aux antituberculeux.

4.2.2. Variables indépendantes

Caractéristiques sociodémographiques

- **Âge** : l'âge a été regroupé en trois catégories: 18 à 24 ans, 25 à 44 ans et 45 à 64 ans.
- **Sexe** : nous avons pris en compte le sexe des patients.
- **Profession** : occupation qu'exerce chaque patient dans l'étude.
- **Confession religieuse** : religion de chaque patient de l'étude.
- **Niveau d'étude** : niveau de scolarité de chaque patient participant à l'étude.

Caractéristiques de l'environnement social du patient

- **Stigmatisation hospitalière** : c'est le fait de vivre une situation dans les hôpitaux ou les centres de santé qui empêche les patients de continuer à rechercher et à accéder aux services de lutte contre la tuberculose, ou encore qui décourage les patients à venir prendre les médicaments chaque matin (oui ou non).
- **Soutien de la communauté** : C'est le fait que les voisins ou les amis soient restés près du patient pendant qu'il était malade (oui ou non).
- **Soutien de la famille** : C'est le fait que les frères, les sœurs et les autres membres de la famille soient restés près du patient pendant qu'il était malade (oui ou non).
- **Soutien au niveau professionnel** : C'est le fait que les collègues, amis au travail ou dans d'autres activités, soient restés près du patient pendant qu'il était malade (oui ou non).
- **Connaissance d'un patient tuberculeux stigmatisé** : C'est le fait de connaître d'autres personnes (ayant été) atteintes de la tuberculose, qui ont été abandonnées ou moins fréquentées en raison de leur statut de tuberculeux (oui ou non).
- **Heure de traitement** : c'est l'heure à laquelle le patient recevait régulièrement le traitement : entre 6h-7h, entre 7h-10h ou entre 10h-12h.
- **Accès au traitement** : c'est le fait de pouvoir se procurer des médicaments avec facilité (oui ou non).

- **Échange avec les prestataires de santé** : C'est le temps que les professionnels de santé accordent aux patients pour discuter de leur maladie (oui ou non).
- **Attente pour l'accueil** : C'est le temps écoulé avant d'être reçu par un prestataire de santé (non, raisonnable, non reçu).
- **Sentiment d'être bienvenue** : c'est le sentiment d'être bienvenu dans les structures de soins (oui ou non).

V. Technique de collecte des données

Une démarche préliminaire a permis d'obtenir une autorisation du comité national d'éthique de la santé (CNES) après approbation du protocole de recherche. Et des autorisations auprès des autorités politico-sanitaires ont été obtenues avant la descente sur terrain.

Pour collecter les données, deux approches ont été utilisées. Tout d'abord, une fiche de collecte pour rassembler les informations dans les différents registres des malades ayant consulté les services de santé entre 2018 et 2020. Ce sont des données notifiées sur base des supports au Bureau central de la Zone de Santé de Nanza (DHIS2, base de données, rapports d'activités) et des supports issus des formations sanitaires (FOSA), tels que les fiches ou les registres des malades, etc.

Un questionnaire structuré a été utilisé pour interviewer les patients sélectionnés pour l'étude. Une analyse documentaire a également été réalisée, avant la revue documentaire et la collecte des données effectuée du 15 au 25 mai 2023.

VI. Traitement et analyses statistiques

Les données ont été saisies dans MS EXCEL 2013 et exportées dans le logiciel d'analyse SPSS 16.0 pour les données quantitatives ainsi que dans Epi info 7.2.5.0(Statcalc).

Pour la partie revue documentaire, une analyse descriptive des tendances de notification des cas a été réalisée. Et le test de Khi carré a été utile pour comparer la notification selon le sexe.

Pour la partie enquête, une analyse descriptive avec le calcul des proportions a été utilisée pour les variables qualitatives (variables sociodémographiques et variables liées à l'environnement social). Des tests de Khi carré de Pearson ont été utilisés pour rechercher un lien entre le développement de la résistance aux antituberculeux et les différentes variables

d'intérêt (variables sociodémographiques et variables liées à l'environnement social). A cet effet, nous avons également utilisé le Statcalc pour Epi info 7.2.5.0.

VII. Considérations éthiques

Un consentement éclairé a été administré auprès des patients répondant aux critères d'inclusion de notre étude. Une explication brève et précise du but de l'étude leur était fournie, accompagnée de la garantie que les informations recueillies au cours de l'étude seraient traitées avec la plus grande confidentialité. L'identité des participants n'a pas été enregistrée. Seul un code fourni au participant servait d'identifiant. Les participants étaient assurés qu'aucun préjudice ne leur serait causé en participant à cette étude. L'enquête a été réalisée avec un questionnaire auto-administré et n'a pas eu de bénéfice direct pour les enquêtés, mais les données recueillies permettront d'élaborer des stratégies pour réduire la survenue des cas de tuberculose multirésistante dans la zone de santé de Nanza.

D. RESULTATS

I. Revue documentaire

1.1. Tendances des notifications de cas

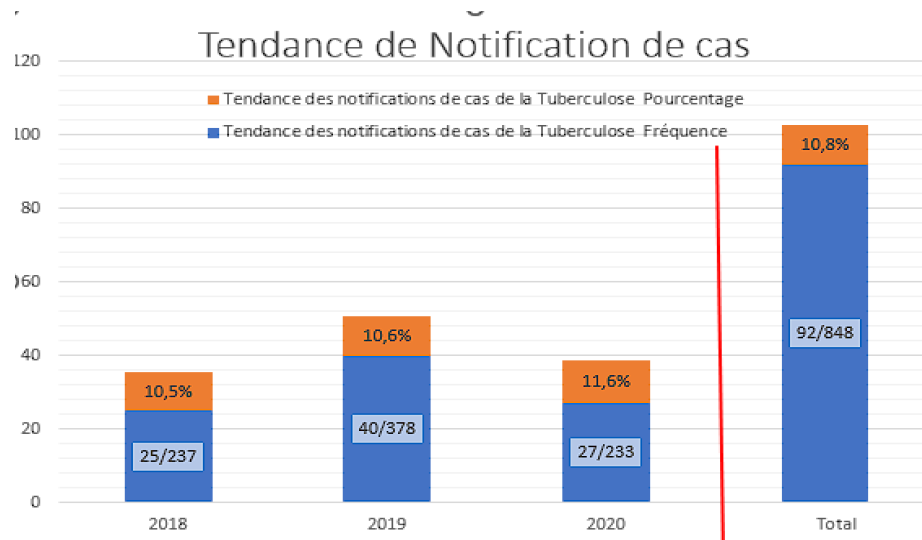
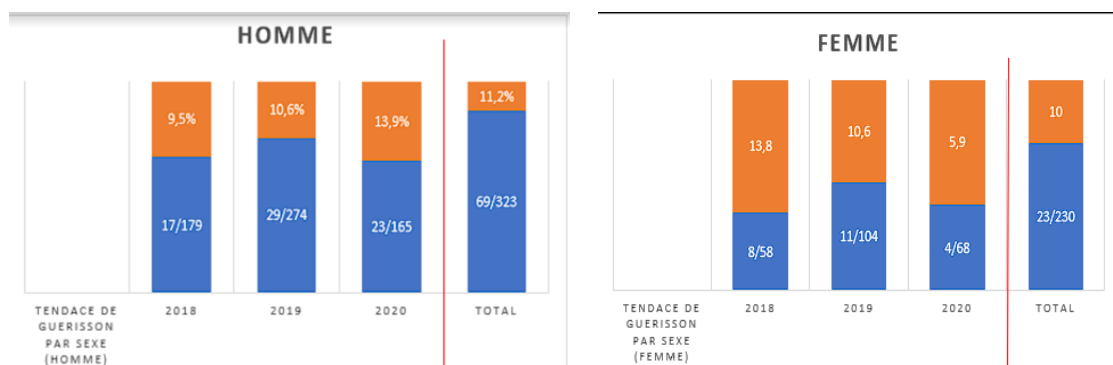


Figure 5 : Représentation de la tendance des guérisons de 2018 à 2020

Le graphique ci-dessus montre que la tendance des non guéris a légèrement augmenté entre 2018 et 2020. Mais il y a une diminution du nombre des cas notifiés entre 2019(378 cas) et 2020(233 cas), dû probablement à la sous fréquentation des services suite au Covid-19.



Homme

Femme

Figure 6 : Représentation de la tendance des guérisons de 2018 à 2020 par sexe

Il ressort de ces deux graphiques que la tendance des proportions de non guérison des hommes est croissante, tandis que celle des femmes est décroissante. La proportion globale de non guérison des hommes est supérieure à celle des femmes.

1.2. Attribut des cas non guéris

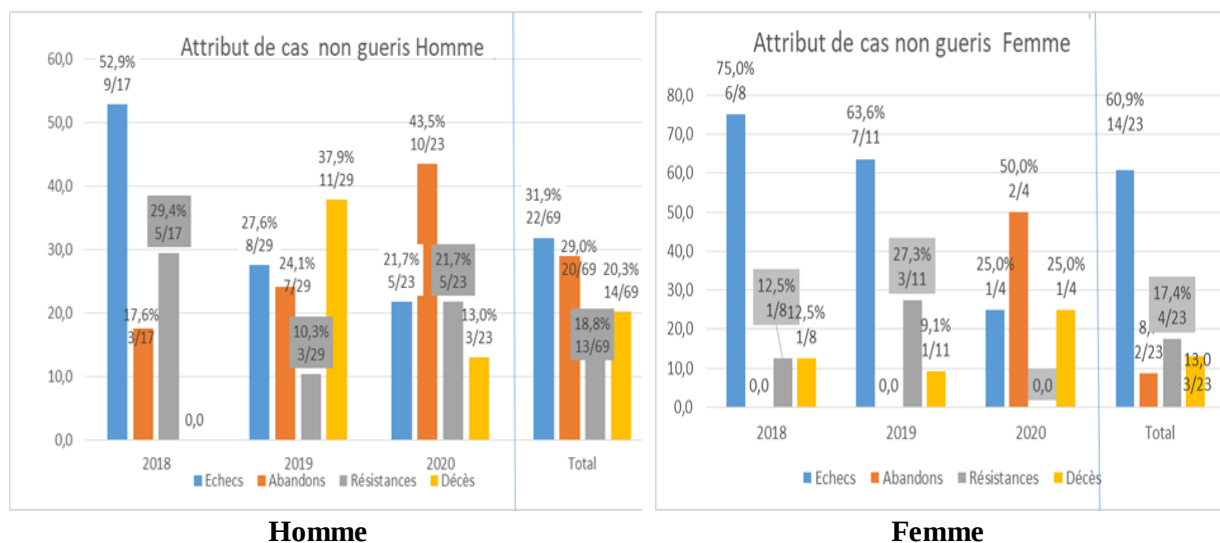


Figure 7 : Représentation de la tendance des attributs des cas non guéris de 2018 à 2020 par sexe

Il ressort de ces deux tableaux que le taux d'abandon a évolué de manière croissante tant chez les hommes que chez les femmes. La résistance aux antituberculeux a évolué en dents de scie de manière croissante chez les hommes, avec un cas de résistance sur 5 cas non guéris. Chez les femmes, la résistance a aussi évolué en dents de scie, mais de manière décroissante avec zéro cas en 2020. Les cas d'échec ont évolué en décroissance dans les deux groupes, et les décès ont évolué de façon décroissante chez les hommes et de façon croissante chez les femmes.

La répartition des différents attributs des cas non guéris était homogène dans les deux groupes.

II. L'enquête

2.1. Caractéristiques sociodémographiques

Tableau 3 : Caractéristiques sociodémographiques des patients enquêtés

Variables	n(%)
Sexe	
Homme	25(50.0)
Femme	25(50.0)
Age	
18-24	20 (40.0)
25-44	20 (40.0)
45-64	10 (20.0)
Profession	
Élève	2(4.0)
Étudiant	10(20.0)
Chauffeur	2(4.0)
Ménagère	5(10.0)
Vendeur	12(24.0)
Couturière	2(4.0)
Occupation informelle	2(4.0)
Chômeur	15(30.0)
Confession religieuse	
Église des Noirs en Afrique	2(4.0)
Catholique	10(20.0)
Kimbanguiste	2(4.0)
Protestante	12(24.0)
Réveil	24(48.0)
Niveau d'étude	
Université	8(16.0)
Secondaire	22(44.0)
Primaire ou sans niveau de scolarité	20(40.0)

Le tableau ci-dessus montre qu'il y avait autant d'hommes que de femmes parmi les patients sélectionnés pour l'enquête. Concernant l'âge des patients, les personnes âgées de 18 à 24 ans (40.0%) et ceux de 25 à 44 ans (40.0%) représentaient ensemble la majorité des participants. Concernant la profession des patients, un patient sur quatre était vendeur (24.0%). Près de la moitié des participants fréquentait les églises de réveil (48.0%). Près de la moitié des patients avaient atteint le niveau secondaire (44.0%).

2.2. Caractéristiques de l'environnement social et hospitalier

Tableau 4 : Caractéristiques de l'environnement social et hospitalier des 50 patients

Variables	n(%)
Stigmatisation hospitalière	
Oui	8(16.0)
Soutien de la communauté	
Oui	42(84.0)
Soutien de la famille	
Oui	50(100.0)
Soutien dans le milieu professionnel	
Oui	50(100.0)
Connaissance d'un patient tuberculeux stigmatisé	
Oui	32(64.0)
Accès au traitement	
Oui	48(96.0)
Heure de traitement	
6h-7h	45 (90.0)
7h-10h	5(10.0)
10h-12h	0(0.0)
Éducation sanitaire par les prestataires de santé	
Oui	38(76.0)
Attente pour l'accueil	
Non	36(72.0)
Raisonnable	14(28.0)
Non reçu	0(0.0)
Sentiment d'être bien reçu	
Oui	41(82.0)

Le tableau ci-dessus montre que près d'un patient sur cinq a vécu une situation stigmatisante dans une formation sanitaire (16.0%). Et seul près d'un patient sur cinq n'avait pas bénéficié du soutien de la communauté lors de la prise de son traitement (16.0%). Près de quatre patients sur dix connaissaient un patient qui avait subi une situation stigmatisante (36.0%). Près d'un patient sur 5 avait déclaré que les professionnels de santé ne leur accordaient pas de temps pour discuter de leurs pathologies (24.0). Plus d'un patient sur cinq avait déclaré être reçu en retard par un professionnel de santé (28.0). Et près de d'un patient sur cinq avait déclaré que le professionnel de santé avait réservé un mauvais accueil aux patients tuberculeux (18.0%).

2.3. Type de tuberculose diagnostiqué

Tableau 5 : Répartition selon le type de tuberculose diagnostiqué chez le patient

Type TB du sujet	n(%)
Tuberculose pulmonaire	32(64.0)
Tuberculose résistante aux antituberculeux	16(32.0)
Tuberculose non pulmonaire	2(4.0)

Il ressort du tableau 5 que plus d'un quart des patients enquêtés avaient développé une tuberculose résistante aux antituberculeux (32%).

2.4. Facteurs associés à la résistance aux antituberculeux

Tableau 6 : Facteurs associés à la résistance aux antituberculeux

Variables	N	Résistance			
		(n, %)	p	OR	IC95%
Sexe					
Homme	25	10(40.0)	0.23	2.11	(0.62 ; 7.13)
Femme	25	6(24.0)		1	
Age					
18-24	20	7(35.0)		1	
25-44	20	5(25.0)	0.49	0.62	(0.16 ; 2.43)
45-64	10	4(40.0)	0.79	1.24	(0.26 ; 5.91)
Profession					
Étudiant	10	2(20.0)		1	
Élève	2	1(50.0)	0.37	4.00	(0.17 ; 96.76)
Chauffeur	2	1(50.0)	0.37	4.00	(0.17 ; 96.76)
Ménagère	5	1(20.0)	1	1.00	(0.07 ; 14.64)
Vendeur	12	4(33.0)	0.48	2.00	(0.28 ; 14.20)
Couturière	2	0(0.0)			
Occupation informelle	2	1(50.0)	0.37	4.00	(0.17 ; 95.76)
Chômeur	15	6(40.0)	0.29	2.67	(0.41 ; 17.17)
Confession religieuse					
Église des Noirs en Afrique	2	1(50.0)		1	
Catholique	10	2(20.0)	0.37	0.25	(0.01 ; 5.99)
Kimbanguiste	2	0(0.0)			
Protestante	12	3(25.0)	0.47	0.33	(0.02 ; 7.14)
Réveil	24	10(42.0)	0.82	0.71	(0.04 ; 12.83)
Niveau d'étude					
Université	8	1(12.5)		1	
Secondaire	22	7(31.8)	0.29	3.27	(0.33 ; 31.91)
Primaire	20	8(40.0)	0.15	4.67	(0.48 ; 45.55)
Stigmatisation hospitalière					
Oui	8	4(50.0)	0.15	3.00	(0.65 ; 13.86)
Non	42	12(28.6)		1	
Soutien de la communauté					
Oui	42	12(29.0)		1	
Non	8	4(50.0)	0.23	2.50	(0.54 ; 11.65)
Heure de traitement					
6h-7h	45	16(35.6)		1	
7h-10h		0(0.0)			
10h-12h	0	0(0.0)	0.11		
Connaissance d'un patient tuberculeux stigmatisé					
Oui	32	9(28.1)	0.43	0.61	(0.18 ; 2.09)

Non	18	7(38.9)	1		
Accès au traitement					
Oui	48	0(0.0)	0.32		
Non	2	16(33.3)	1		
Éducation sanitaire par les prestataires de santé					
Oui	38	14(36.8)	0.19	2.92	(0.56 ; 15.27)
Non	12	2(16.7)	1		
Temps d'attente pour l'accueil					
Reçu rapidement	36	12(33.3)	0.75	1.25	(0.32 ; 4.83)
En retard	14	4(28.6)	1		
Accueil des patients					
Oui	41	15(11.1)	0.13	4.62	(0.52 ; 40.60)
Non	9	1(36.6)			

OR=Odd ratio, 95%IC=Intervalle de confiance à 95%, p=valeur-p

Le tableau ci-dessus décrit les différentes variables étudiées dans cette étude qui ont été présumées associées à la résistance, mais aucune d'elle ne s'est avérée significative.

Concernant l'ampleur de l'effet de manière ponctuelle, la proportion de la résistance aux antituberculeux était plus élevée chez les hommes (40%), comparée aux femmes (24%). Elle était aussi plus élevée chez les patients âgés de 45 à 64 ans, comparée aux patients âgés de 18 à 24 ans.

La proportion la plus élevée pour la profession était représentée par les élèves (50%), les chauffeurs (50%) et l'occupation informelle (50%), suivi des chômeurs (40%), puis des vendeurs (33%). Elle était aussi plus élevée chez les personnes fréquentant l'Église des Noirs en Afrique (50%) et les chrétiens des églises de réveil (42%).

La proportion de patients avec un niveau primaire (40%) était plus élevée que celle du niveau universitaire (12.5%). Ceux qui avaient vécu une situation de stigmatisation hospitalière avaient une proportion de résistance plus élevée (50%) que ceux qui n'avaient pas vécu cette situation (28%), de même que ceux qui ne bénéficiaient pas un soutien de la communauté (50%) avaient une proportion plus élevée.

III. Discussion

Cette étude a été menée pour déterminer la tendance d'évolution de la résistance aux traitements antituberculeux chez les patients suivis dans les formations sanitaires de la zone de santé de Nzanza. À cet effet, une revue documentaire des registres contenant les données de 848 patients a été utilisée pour décrire cette évolution. Une enquête a ensuite été réalisée auprès de 50 patients atteints de la tuberculose, pour tenter de déterminer les facteurs associés au développement de la résistance.

Cette étude a prouvé que la majorité des patients guérissent directement après le traitement de première ligne (89.2%). Mais on constate également une croissance silencieuse des cas de non-guérison, avec une augmentation de la proportion des cas de résistance de 18.8% chez les hommes et de 17.4% chez les femmes. Les cas de non-guérison sont croissants chez les hommes, comparés aux femmes.

Concernant les facteurs associés à la résistance aux antituberculeux, sur base des données disponibles, cette étude n'a pas pu mettre en évidence statistiquement une relation entre le développement de la résistance et les différents facteurs d'intérêt.

3.1. Caractéristiques sociodémographiques

3.1.1. Age

Les résultats de notre étude montrent que la maladie touche plus les patients âgés entre 18 et 24 ans, soit 40.0%, et entre 25 et 44 ans, soit 40.0% (Tableau 1). Mais lorsqu'on tient compte de l'âge selon la résistance, la proportion la plus élevée se retrouve chez les personnes âgées entre 45 et 64 ans (40%), suivis des 18-24 ans (35%) (Tableau 4).

Nos résultats sont similaires à l'étude réalisée par Manitha Sharma et al. à New Delhi en Inde (45). Cette similarité pourrait s'expliquer par le fait que cette tranche d'âge est la plus exposée à la tuberculose, via les occupations sociales/professionnelles. Ensuite, les personnes de cette tranche d'âge ont tendance à négliger le traitement au profit de leurs occupations professionnelles.

3.1.2. Profession

Dans cette étude, parmi les répondants à l'enquête, un patient sur 4 était vendeur, soit 25%. Ces résultats sont similaires à l'étude réalisée par André Misombo Kalabela et al. à Kinshasa (43).

Ceci s'explique probablement par le fait que les réalités de la population congolaise sont similaires d'une ville à l'autre, dans un pays où la majorité de la population est sans emploi et ne vit que de professions informelles, et a tendance à négliger le traitement au profit de ses occupations.

3.1.3. Niveau d'étude

Le tableau 1 de notre étude montre que près de la moitié des participants avaient atteint le niveau secondaire (44.0%). Mais la proportion de personnes avec un niveau primaire (Tableau 4) souffrant de la tuberculose multirésistante était de 40%, et était plus élevée que celle du groupe universitaire (12.5%).

Ces résultats sont similaires à l'étude réalisée par André Misombo Kalabela et al. à Kinshasa, avec 32% d'un groupe d'étude qui avait atteint le niveau secondaire (43).

Cela s'explique par le fait que le niveau d'étude joue un rôle important dans la compréhension du message transmis par les professionnels de santé pendant l'éducation sanitaire, ainsi que l'adhérence au traitement (respect des heures de prise des médicaments et de la posologie), malgré la mise en place de la stratégie DOT (Traitement directement observé).

3.1.4. Confession religieuse

Dans cette étude, la proportion la plus élevée de tuberculose résistante aux antituberculeux était observée chez les personnes fréquentant l'Église des Noirs en Afrique (50%) et les chrétiens des églises de réveil (42%).

Contrairement à l'étude réalisée par Sharma et al. (45) à New Delhi en Inde, où la majorité des patients résistants aux antituberculeux étaient des Hindous (84%), contre 2% de chrétiens.

Pour notre étude, beaucoup de cas de survenue de tuberculose résistante aux médicaments ont été favorisés par l'Église des Noirs en Afrique, étant donné que leur doctrine ne reconnaît pas tout ce que les occidentaux amènent en Afrique, en l'occurrence les médicaments. Nous avons également les églises de réveil qui organisent beaucoup de jeûnes de prière, privant ainsi plusieurs de leurs membres de leur traitement.

3.2. Caractéristiques de l'environnement social et hospitalier

3.2.1. Stigmatisation hospitalière

Notre étude montre que seul près d'un patient sur cinq a vécu une situation stigmatisante dans une formation sanitaire (16.0%). Or, 50% de ces patients ont développé une résistance au traitement antituberculeux.

Ces résultats sont similaires à ceux trouvés par une étude réalisée à Bamako, au Mali, avec 40,7% des participants qui ont reconnu que les structures de santé sont organisées de façon à discriminer les personnes souffrant de tuberculose : files d'attente séparées, sanitaires séparés, ce qui influence la perception de la communauté sur les risques liés à la maladie (41).

Cela se justifie par le fait que dans les institutions de diagnostic et de prise en charge de la tuberculose de la zone de santé, les personnes souffrant de tuberculose sont souvent interdites de fréquenter les salles d'attente ou les sanitaires des autres patients. Certains prestataires leur demandent même de rester sur leur site d'accueil pour attendre la personne chargée de leur prise en charge. C'est un comportement qui les décourage parfois à fréquenter ces services, et favorise les cas d'abandon au traitement. Ces malades deviendront probablement des cas résistants aux traitements.

Nous constatons également dans notre étude que malgré le bon accueil réservé à certaines personnes souffrant de la tuberculose, 33.3% parmi elles ont développé une résistance aux traitements. Cela prouve que la tuberculose résistante aux médicaments est un véritable problème de santé publique dans la Zone de Santé de Nzanza.

3.2.2. Soutien de la communauté

Notre étude montre que les patients qui n'avaient aucun soutien de la communauté (50%), avaient une proportion plus élevée de tuberculose résistante aux antituberculeux.

L'étude réalisée par Elduma AH et al. au Soudan (44) montre que 38% des patients qui vivaient seuls avaient un risque de développer une tuberculose résistante aux médicaments.

Cela se justifie pour notre étude, dans laquelle la plupart des patients sans soutien de la communauté et qui vivaient en solitude, avaient développé la tuberculose résistante aux médicaments, ne pouvant être suivis à domicile en cas de mauvaise observance du traitement et pour la gestion d'effets secondaires.

3.3. Type de tuberculose diagnostiqué

Notre étude montre que plus d'un quart des patients enquêtés avaient développé une tuberculose multirésistante (32%), contrairement aux études réalisées à Kwazulu Natal en Afrique du Sud par Bantubani Nankqubela et al. (50), et à celles réalisées en Éthiopie par Getu Diriba et al. (51), qui ont trouvé des proportions inférieures aux nôtres (respectivement 15% et 11.6%) de tuberculose résistante aux traitements.

Les résultats de notre étude se justifient par le fait que la Zone de Santé de Nzanza couvre à elle seule environ 30% de tous les cas de tuberculose résistante aux traitements confirmés au GeneXpert de la Coordination de la Lèpre et Tuberculose du Kongo Central Ouest.

Son incidence est passée de 2 cas/100 000 habitants en 2018 à 15 cas/100 000 habitants en 2020.

3.4. Facteurs associés à la résistance aux antituberculeux

Les différentes variables étudiées dans cette étude étaient présumées associées à la résistance, mais aucune ne s'est avérée significative, contrairement aux études réalisées au Soudan par Elduma A.H. et al. (44), au Brésil à Espirito Santo par Fregona G. et al. (48). Dans ces études, les facteurs suivants sont associés à la résistance aux médicaments antituberculeux : contact avec les patients atteints de la TB-MR, antécédents antérieurs à la tuberculose, interruption du traitement antituberculeux, emprisonnement, au moins un voyage à l'étranger, âge entre 25-44 ans et 45-64 ans, sexe masculin, niveau d'éducation primaire, secondaire et universitaire, tabagisme, nombre élevé de membres de la famille dans un même ménage, migration récente, transport publique, réintégration après abandon.

Une autre étude réalisée par Xi Y., Zhang W. et al. (49) abonde dans le même sens et ajoute le frottis BAAR d'expectoration positif, la maladie tuberculeuse antérieure et l'antécédent de traitement antituberculeux comme paramètres associés significativement à la TB-MR.

Bien qu'on n'ait pas trouvé de significativité dans notre contexte, les paramètres tels que : un mauvais accueil, le non-respect de l'heure du traitement, la stigmatisation hospitalière, le niveau d'étude primaire et le fait d'être membre dans certaines confessions religieuses (église des Noires en Afrique et églises de réveil) pourraient constituer les facteurs de risque de tuberculose résistante aux antituberculeux dans la zone de santé de Nzanza.

IV. Limites de l'étude

Les limites de cette étude s'expliquent par l'utilisation d'un échantillon restreint à cause du temps réduit de la collecte des données et de la difficulté à atteindre les personnes souffrant de tuberculose, compte tenu du relief de la ville de Matadi, qui rend certains quartiers inaccessibles par véhicule. Citons également le manque de moyens de communication de ces personnes qui vivent pour la plupart dans un état de précarité.

Malgré le fait que les variables de cette étude n'aient pas montré une association significative avec la résistance aux antituberculeux, un constat a néanmoins été posé. Ces informations peuvent donc aider à mettre en place une étude observationnelle analytique rétrospective pour mieux appréhender les déterminants de la résistance au niveau de la Zone de Santé de Nzanza.

E. CONCLUSION

Au terme de cette étude, nous pouvons dire que la résistance aux antituberculeux est un problème de santé publique important dans la province de Matadi en général, et dans la zone de santé de Nzanza en particulier. Dans notre échantillon de patients souffrant ou ayant souffert de la maladie, nous avons trouvé que trois patients enquêtés sur dix avaient développé une forme de tuberculose résistante aux médicaments. Mais selon les données des registres, près de deux patients non guéris sur dix avaient développé une résistance aux traitements.

Cette persistance de la tuberculose résistante aux médicaments a évolué en dents de scie de manière croissante chez les hommes et de façon décroissante chez les femmes. L'âge le plus touché se situe entre 18 et 24 ans, et entre 45 et 64 ans.

Notre étude n'a pas montré d'association significative entre la résistance aux médicaments et les variables d'intérêts d'étude. Mais les paramètres tels que : un mauvais accueil, le non-respect de l'heure du traitement, la stigmatisation hospitalière, le niveau d'étude primaire et le fait d'être membre dans certaines confessions religieuses (église des Noires en Afrique et églises de réveil) pourraient constituer les facteurs de risque de tuberculose résistante aux antituberculeux dans la zone de santé de Nzanza.

Cette résistance pourrait être réduite grâce à des interventions visant à améliorer la sensibilisation des patients mais aussi des prestataires, à renforcer la sensibilisation dans les écoles primaires, secondaires et dans les structures de soins, à accompagner les personnes souffrant de tuberculose pour qu'elles respectent le traitement et le calendrier de contrôle, à orienter toute personne qui tousse plus de 15 jours d'affilée dans un centre de prise en charge et diagnostic le plus proche et en informant (éducation sanitaire des patients).

Pour terminer, notre étude a apporté des informations sur l'évolution des tendances de la tuberculose résistante aux médicaments, qui peuvent aider à mettre en place une étude observationnelle longitudinale rétrospective pour mieux appréhender les déterminants de la résistance au niveau de la Zone de Santé de Nzanza.

F. PROPOSITIONS DE PISTES D'AMÉLIORATION

I. à l'attention du ministère de la santé publique

- Renforcer la sensibilisation dans les écoles primaires et secondaires ;
- Utiliser les médias et les réseaux sociaux pour sensibiliser les personnes souffrant de tuberculose à poursuivre le traitement jusqu'à la fin, et à respecter les échéanciers de contrôle de crachat ;
- Sensibiliser les prestataires à la prise en charge adéquate et au dépistage précoce de la tuberculose.

II. à l'attention des personnels des structures de soins

- Orienter les personnes souffrant de tuberculose vers les personnes ressources pour une meilleure information ;
- Se former et s'informer sur la tuberculose pour assurer une prise en charge adéquate ;
- Éviter de stigmatiser des personnes souffrant de tuberculose ;
- Améliorer l'accueil des personnes souffrant de tuberculose et des membres de leur famille ;
- Renforcer le suivi du respect de contrôle de crachat selon le calendrier établi.

III. à l'attention de la communauté

- Orienter toute personne qui tousse pendant plus de 15 jours vers le centre de santé le plus proche ;
- Éviter de stigmatiser les personnes souffrant de tuberculose ;
- Soutenir moralement, économiquement et socialement les personnes souffrant de tuberculose.

IV. à l'attention des personnes souffrant de tuberculose

- Respecter et suivre correctement le traitement ;
- Respecter le calendrier des examens de contrôle de crachat ;
- Demander des informations auprès des personnels qualifiés dans les structures de soins les plus proches.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tuberculose en Belgique et dans le monde, Farès 2018. Disponible à l'adresse : « <https://www.fares.be/tuberculose/a-propos-de-la-tuberculose/en-belgique-et-dans-le-monde> », consulté le 20/03/2023.
2. Chevelie Manta Zenko. Nouvelles approches thérapeutiques de la tuberculose : cas de la tuberculose multirésistante et ultrarésistante (mémoire de master en sciences pharmaceutiques. Finalité spécialisée). Bruxelles : Université Catholique de Louvain, 2018-2019.
3. Rapport narratif annuel des activités de lutte contre la lèpre et la tuberculose de la CPLT Kongo-Central Ouest de 2020.
4. Guides médicaux, Médecins Sans Frontières 2023. Disponible à l'adresse : « <https://medicalguidelines.msf.org/fr/viewport/TUB/francais/1-1-caracteristiques-de-mycobacterium-tuberculosis-20321202.html> », consulté le 10/02/2023.
5. Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. Lancet. 2015 Sep 13. pii: S0140-6736(15)00151-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00151-8.
6. Lin PL, Flynn JL. Understanding latent tuberculosis: a moving target. J Immunol 2010 Jul 1;185(1):15-22.
7. Borgdorff MW, Sebek M, Gesskus RB, Kremer K, Kalisvaart N, van Soolingen D et al. The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. Int J Epidemiol 2011 Aug; 40(4):964-70.
8. Sinkala, E., et al., Clinical and ultrasonographic features of abdominal tuberculosis in HIV positive adults in Zambia. BMC Infect Dis, 2009. 9: p. 44. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-9-44>, consulté le 10/01/2023
9. Wang, M.G., et al., Treatment outcomes of tuberculous meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med, 2019. 19(1): p. 200. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6833188/pdf/12890_2019_Article_966.pdf, Consulté le 14/01/2023.
10. Qian, Y., et al., Characteristics and management of bone and joint tuberculosis in native and migrant population in Shanghai during 2011 to 2015. BMC Infect Dis, 2018. 18(1): p. 543.
11. Sanchez-Padilla E, Merker M, Beckert P, Jochims F, Dlamini T, Kahn P, Bonnet M, Niemann S. Detection of drug-resistant tuberculosis by Xpert MTB/RIF in Swaziland. N Engl J Med. 2015 Mar 19;372(12):11812. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1413930?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov, Consulté le 14/01/2023
12. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization;

2020.

<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1284635/retrieve>, consulté le 10/02/2023.

13. Rufai SB, Singh S, Singh A, Kumar P, Singh J, Vishal A. Performance of Xpert MTB/RIF on Ascitic Fluid Samples for Detection of Abdominal Tuberculosis. *J Lab Physicians*. 2017;9(1):47-52.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5015498/>, consulté 20/01/2023

14. Andrianto A, Mertaniasih NM, Gandi P, et al. Diagnostic test accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculous pericarditis: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2020;9:761. Published 2020 Jul 22.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417956/>, consulté le 20/01/2023

15. Walters E, van der Zalm MM, Palmer M, et al. Xpert MTB/RIF on Stool Is Useful for the Rapid Diagnosis of Tuberculosis in Young Children With Severe Pulmonary Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(9):837-843.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5558052/>, consulté le 01/02/2023

16. MacLean E, Sulis G, Denkinger CM, Johnston JC, Pai M, Ahmad Khan F. 2019. Diagnostic accuracy of stool Xpert MTB/RIF for detection of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 57:e02057-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.02057-18>, consulté le 15/02/2023

17. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>, consulté le 01/02/2023

18. Chen, Y., Wu, P., Fu, L. et al. Multicentre evaluation of Xpert MTB/RIF assay in detecting urinary tract tuberculosis with urine samples. *Sci Rep* 9, 11053 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47358-3>, consulté le 01/02/2023

19. Peter JG, Theron G, Muchinga TE, Govender U, Dheda K. The diagnostic accuracy of urine-based Xpert MTB/RIF in HIV-infected hospitalized patients who are smear-negative or sputum scarce. *PLoS One*. 2012;7(7):e39966. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22815718/>, consulté le 20/03/2023.

20. Pohl C, Rutaiwa LK, Haraka F, Nsubuga M, Alofi F, Ntinginya NE, Mapamba D, Heinrich N, Hoelscher M, Marais BJ, Jugheli L, Reither K. Limited value of whole blood Xpert(®) MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in children. *J Infect*. 2016 Oct;73(4):326-35. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.041. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27394403. [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(16\)30161-X/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(16)30161-X/fulltext), consulté le 22/03/2023.

21. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020.

<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1284635/retrieve>, consulté le 15/03/2023.

22. StopTB Partnership. Practical Guide to Implementation of Truenat Tests for the Detection of TB and Rifampicin Resistance. Geneva 2021. http://stoptb.org/assets/documents/resources/publications/sd/Truenat_Implementation_Guide.pdf

23. Edward A. Nardell. MD, Harvard Medical School. Le manuel MSD, version pour professionnels de la santé, 2022. Disponible à l'adresse : [«https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/mycobact%C3%A9rie/tuberculose-tb»](https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/mycobact%C3%A9rie/tuberculose-tb), consulté le 31/12/2022.
24. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. Geneva 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf?sequence=1, consulté le 06/01/2023.
25. Enrico Tortoli, Cristina Russo, Claudio Piersimoni, Ester Mazzola, Paola Dal monte, Michela Pascarella, Emanuele Borroni, Alessandra Mondo, Federica Piana, Claudio Scarparo, Luana Coltella, Giulia Lombardi, Daniela M. Cirillo. Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *European Respiratory Journal* 2012 40: 442-447. <https://erj.ersjournals.com/content/40/2/442> , consulté le 26/12/2022.
26. Mase, S.R., et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007. 11(5): p. 485-95. <http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/iatid/10273719/v11n5/s3.pdf?expires=1611823630&id=0000&titleid=3764&checksum=39399CE1057042BD71BAC51B1470C1F8>, consulté 15/12/2022.
27. Bonnet M, Ramsay A, Githui W, Gagnidze L, Varaine F, Guerin PJ. Bleach Sedimentation: An Opportunity to Optimize Smear Microscopy for Tuberculosis Diagnosis in Settings of High Prevalence of HIV. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun.;46(11):1710–6.
28. WHO: WHO announces updated definitions of extensively drug-resistant tuberculosis. Consulté le 20/02/2023.
29. World Health Organization (WHO): Global Tuberculosis Report 2021. Consulté le 20/02/2023.
30. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al: Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med* 384(18):1705–1718, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2033400
31. Carr W, Kurbatova E, Starks A, et al: Interim guidance: 4-Month rifapentine-moxifloxacin regimen for the treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis—United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 71(8):285–289, 2022. doi: 10.15585/mmwr.mm7108a1
32. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al: Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 382(10):893–902, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa1901814
33. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(4):e17601. Published 2011 Apr 4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3070694/pdf/pone.0017601.pdf> , consulté le 06/03/2023.

34. Straetemans M, Glaziou P, Bierrenbach AL, Sismanidis C, van der Werf MJ (2011). Assessing Tuberculosis Case Fatality Ratio: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 6(6):e20755. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020755>
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020755> , consulté le 14/01/2023.
35. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1379788/retrieve>, consulté 01/02/2023.
36. Manosuthi, W., et al. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006;43(1):p.42-6.
https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2006/09000/Survival_Rate_and_Risk_Factors_of_Mortality_Among.7.as, consulté le 15/01/2023
37. The official American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, and the Infectious Diseases society of America's 2016 ; National Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis
38. Mexitalia M, Dewi YO, Pramono A, Anam MS. Effect of tuberculosis treatment on leptin levels, weight gain, and percentage body fat in Indonesian children. *Korean J Pediatr*. 2017 Apr;60(4):118-123. doi: 10.3345/kjp.2017.60.4.118. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28461825; PMCID: PMC5410618.
39. Diagnostic et traitement de l'infection tuberculeuse latente – Guide pratique destiné aux professionnels de la santé, FARES, février 2020, Bruxelles, Belgique
40. Guide de Prise en Charge de la Tuberculose du Programme antituberculeux intégré aux soins de santé Primaires (PATI-6), Kinshasa , RD Congo, Edition 2021
41. Boubacar Zoumana Cissé, Analyse des stigmas sur la tuberculose chez les prestataires de soins dans les centres de santé des communes 1, 5 et 6 du district de Bamako. Mémoire pour obtention de grade de docteur en médecine, 2005
42. Sharma N, Khanna A, Chandra S, Basu S, Chopra KK, Singla N, Babbar N, Kohli C. Trends & treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in Delhi, India (2009-2014): A retrospective record-based study. *Indian J Med Res*. 2020 Jun;151(6):598-603. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1048_18. PMID: 32719234; PMCID: PMC7602924.
43. Misombo-Kalabela A, Nguefack-Tsague G, Kalla GC, Ze EA, Diangs K, Panda T, Kebela I, Fueza SB, Magazani N, Mbopi-Kéou FX. Facteurs de risque de la tuberculose multi-résistante dans la ville de Kinshasa en République Démocratique du Congo [Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in the city of Kinshasa in the Democratic Republic of Congo]. *Pan Afr Med J*. 2016 Apr 6;23:157. French. doi: 10.11604/pamj.2016.23.157.6137. PMID: 27516818; PMCID: PMC4967428.
44. Elduma AH, Mansournia MA, Foroushani AR, Ali HMH, Elegail AMA, Elsony A, Holakouie-Naieni K. Assessment of the risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Sudan: a case-control study. *Epidemiol Health*. 2019;41:e2019014. doi: 10.4178/epih.e2019014. Epub 2019 Apr 20. PMID: 31010280; PMCID: PMC6545493.
45. Sharma M, Roy N, Banerjee R, Kishore J, Jakhar A. Determinants of Drug Resistance in Previously-Treated Pulmonary Tuberculosis Patients Registered at a Chest Clinic in South

Delhi, India. *Cureus*. 2019 Aug 31;11(8):e5541. doi: 10.7759/cureus.5541. PMID: 31523588; PMCID: PMC6721924.

46. Shamaei M, Marjani M, Chitsaz E, Kazempour M, Esmaeili M, Farnia P, Tabarsi P, Amiri MV, Mirsaeidi M, Mansouri D, Masjedi MR, Velayati AA. First-line anti-tuberculosis drug resistance patterns and trends at the national TB referral center in Iran--eight years of surveillance. *Int J Infect Dis*. 2009 Sep;13(5):e236-40. doi: 10.1016/j.ijid.2008.11.027. Epub 2009 Mar 13. PMID: 19285897.

47. Bu Q, Qiang R, Fang L, Peng X, Zhang H, Cheng H. Global trends in the incidence rates of MDR and XDR tuberculosis: Findings from the global burden of disease study 2019. *Front Pharmacol*. 2023 Feb 24;14:1156249. doi: 10.3389/fphar.2023.1156249. PMID: 36909179; PMCID: PMC9998482.

48. Fregona G, Cosme LB, Moreira CMM, Bussular JL, Dettoni VDV, Dalcolmo MP, Zandonade E, Maciel ELN. Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espírito Santo, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2017 Apr 27;51(0):41. doi: 10.1590/S1518-8787.2017051006688. PMID: 28489185; PMCID: PMC5396494.

49. Xi Y, Zhang W, Qiao RJ, Tang J. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis: A worldwide systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Jun 16;17(6):e0270003. doi: 10.1371/journal.pone.0270003. PMID: 35709161; PMCID: PMC9202901.

50. Bantubani N, Kabera G, Connolly C, Rustonjee R, Reddy T, Cohen T, Pym AS. High rates of potentially infectious tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) among hospital inpatients in KwaZulu Natal, South Africa indicate risk of nosocomial transmission. *PLoS One*. 2014 Mar 13;9(3):e90868. doi: 10.1371/journal.pone.0090868. PMID: 24625669; PMCID: PMC3953209.

51. Diriba G, Kebede A, Tola HH, Alemu A, Tadesse M, Tesfaye E, Mehamed Z, Meaza A, Yenew B, Molalign H, Dagne B, Sinshaw W, Amare M, Moga S, Abebaw Y, Sied G. Surveillance of drug resistance tuberculosis based on reference laboratory data in Ethiopia. *Infect Dis Poverty*. 2019 Jun 14;8(1):54. doi: 10.1186/s40249-019-0554-4. PMID: 31200748; PMCID: PMC6567428.

52. Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose Module 4 : Traitement de la tuberculose pharmacorésistante, 2020. Disponible à l'adresse : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340191>, consulté le 15/09/2022

