

Profil De Résistance Des *Mycobacterium Tuberculosis* Des Malades En Retraitement Dans La Région De Haute Matsiatra, Madagascar

Ravahatra Kiady

Chef de Clinique en Pneumologie, Faculté de Médecine d'Antananarivo,
Université d'Antananarivo, Madagascar

Rakotondrabe Iantsotiana Davidson

Interne des Hôpitaux en Pneumologie, Faculté de Médecine d'Antananarivo,
Université d'Antananarivo, Madagascar

Rasoafaranirina Marie Odette

Interne des Hôpitaux en Pneumologie, Faculté de Médecine d'Antananarivo,
Université d'Antananarivo, Madagascar

Tiaray Harison Michel

Chef de Clinique en Pneumologie, Faculté de Médecine d'Antananarivo,
Université d'Antananarivo, Madagascar

Nandimbiniaina Anjara

Interne des Hôpitaux en Pneumologie, Faculté de Médecine d'Antananarivo,
Université d'Antananarivo, Madagascar

Rakotoson Joëlson Lovaniaina

Professeur Agrégé en Pneumologie Faculté de Médecine de Fianarantsoa,
Université de Fianarantsoa, Madagascar

doi: 10.19044/esj.2017.v13n18p465 [URL:http://dx.doi.org/10.19044/esj.2017.v13n18p465](http://dx.doi.org/10.19044/esj.2017.v13n18p465)

Abstract

Introduction: Relapse, failure and defaulted treatment are a risk factor for *Mycobacterium tuberculosis* resistance to anti-tuberculosis. The objective of our study is to determine the resistance profile of *Mycobacterium tuberculosis* of patients in retreatment at the Haute Matsiatra area. **Method:** This is a retrospective, descriptive study carried out on the basis of the data contained in the register of the Haute Matsiatra Regional Tuberculosis Laboratory of the University Hospital of Fianarantsoa, from May 2014 to December 2016 (31 months). We included patients with retreatment in the study. **Results:** We found 138 patients in retreatment. The average age was 39.32 years with a sex ratio of 2.11. Resistance to Rifampicin and Isoniazid was respectively 2.17% and 2.82%, The prevalence of multidrug-resistant tuberculosis was 0.72%. **Conclusion:** Tuberculosis

resistance, monoresistance or multidrug resistance is a reality in the region of Haute Matsiatra with a prevalence that is still low, reflecting the effectiveness of the tuberculosis control program. However, monoresistances require special attention and monitoring to avoid the emergence of multidrug resistant strains.

Keywords: Tuberculosis, monoresistance, multiresistance, Fianarantsoa, Madagascar

Resume

Introduction : La rechute, l'échec thérapeutique, la reprise évolutive constituent un facteur de risque de résistance des *Mycobacterium tuberculosis* au traitement antituberculeux. L'objectif de notre étude était de déterminer le profil de résistance des *Mycobacterium tuberculosis* des malades en retraitement dans la région de Haute Matsiatra. **Méthode :** Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive réalisée à partir des données contenues dans le registre du laboratoire régional de référence en tuberculose de Haute Matsiatra du CHU de Fianarantsoa, du mois de mai 2014 au décembre 2016 (31 mois). Nous avons inclus dans l'étude les patients en retraitement. **Résultats :** Nous avons trouvé 138 malades en retraitement. L'âge moyen était de 39,32 ans avec un sex ratio de 2,11. La monorésistance à la Rifampicine et à l'Isoniazide était respectivement de 2,17% et 2,82%. La prévalence de la tuberculose multirésistante était de 0,72%. **Conclusion :** La résistance aux antituberculeux, monorésistance ou multirésistance, est une réalité dans la région de Haute Matsiatra avec une prévalence qui reste encore bas, reflétant l'efficacité du programme de lutte antituberculeuse. Les monorésistances nécessitent quand même une attention et une surveillance particulière afin d'éviter l'éclosion des souches multirésistantes.

Mots- clés : Tuberculose, monorésistance, multirésistance, Fianarantsoa, Madagascar

Introduction

La tuberculose constitue encore un problème majeur de la santé publique dans le monde. Sa prise en charge est rendue difficile grâce à la pandémie de l'infection VIH et surtout par l'émergence de la tuberculose multirésistante et ultrarésistante. L'apparition d'une rechute ou d'un échec thérapeutique ou d'une reprise évolutive chez un patient constitue un facteur de risque de résistance des *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux (Meyssonnier, 2014). C'est pour cette raison que le Programme National de Lutte Contre la Tuberculose (PNLT) à Madagascar a recommandé de réaliser la recherche de cette résistance chez tous les patients en retraitement (PNLT

Madagascar). Le Laboratoire Régional de Référence (LRR) en tuberculose de Haute Matsiatra situé dans le service de Pneumologie du CHU de Fianarantsoa a été doté de l'appareil GeneXpert *Mtb*/RIF permettant en plus de la rapidité des résultats, de détecter non seulement la présence de *Mycobacterium tuberculosis* mais également sa sensibilité à la Rifampicine. Notre étude a pour objectif d'établir le profil de résistance des *Mycobacterium tuberculosis* des malades en retraitement à partir des résultats du test GeneXpert *Mtb*/RIF et de la culture.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive réalisée à partir des données contenues dans le registre du Laboratoire Régional de Référence (LRR) en tuberculose de Haute Matsiatra situé dans le service de Pneumologie du CHU de Fianarantsoa, du mois de Mai 2014 au Décembre 2016 (31 mois).

Nous avons inclus dans l'étude les malades en échec thérapeutique, en rechute et en reprise évolutive de la tuberculose ayant bénéficiés d'un examen des expectorations par la technique de biologie moléculaire, le GeneXpert *Mtb*/RIF, la bacilloscopie à l'examen direct utilisant la coloration de Ziehl Neelsen et la culture sur milieu solide de Löwenstein Jensen avec antibiogramme par la méthode de proportion. La bacilloscopie et le GeneXpert *Mtb*/RIF ont été réalisés dans le LRR de Haute Matsiatra dans le service de Pneumologie du CHU de Tambohobe Fianarantsoa Madagascar, et la culture avec l'antibiogramme à l'Institut Pasteur de Madagascar à Antananarivo, Laboratoire Nationale de Référence en Mycobactérie.

La rechute se définit par la nouvelle positivité de l'examen bacilloscopique chez un malade tuberculeux traité et déclaré guéri antérieurement.

L'échec thérapeutique se définit par la positivité de l'examen bacilloscopique au 5^{ème} mois de traitement et à n'importe quel moment avant la fin du traitement (6^{ème} mois).

La reprise évolutive se définit comme un malade ayant abandonné son traitement pendant plus de 2 mois consécutifs et qui est revenu avec un nouvel examen bacilloscopique positif.

Les paramètres analysés étaient les données démographiques et les résultats du test GeneXpert, culture et antibiogramme.

Les données ont été saisies et analysées avec le Logiciel Microsoft EXCEL 2013

Resultats

Cent trente-huit (138) cas de malade de la catégorie 2 ont été enregistrés et ont bénéficié des examens bacilloscopiques des crachats, d'un test GeneXpert *Mtb*/RIF et d'une culture avec antibiogramme.

L'âge moyen des malades était de 39,32 ans, avec un âge extrême de 17 à 67 ans. Le sexe masculin était au nombre de 93 (67,39%) et 44 pour le sexe féminin (31,88%) avec un sex ratio de 2,11. La répartition des malades selon l'année et le mois de recrutement est donnée par la figure 1.

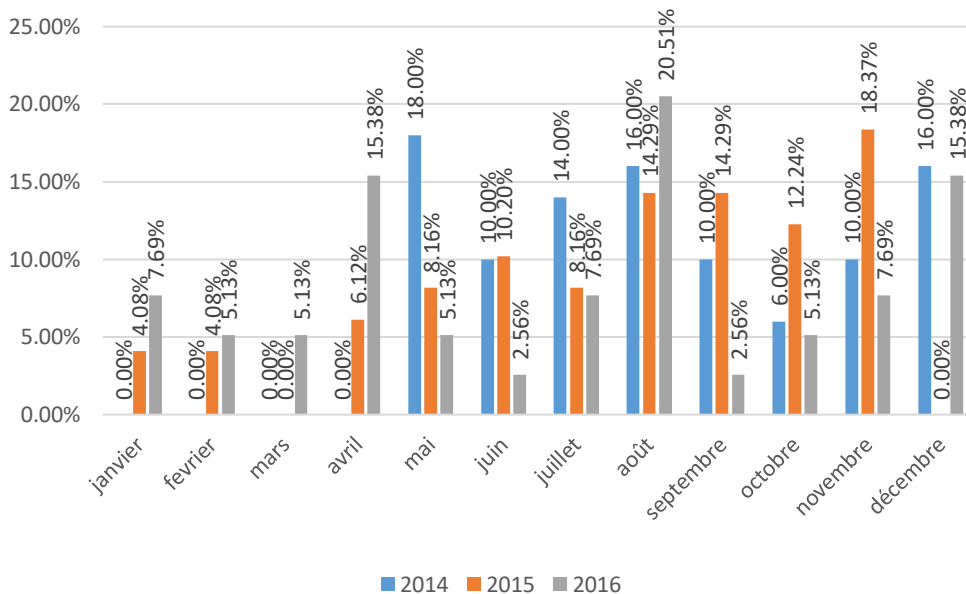


Figure 1 : Répartition des malades selon les mois et les années de recrutement.

L'examen bacilloscopique des crachats de tous les patients (n= 138) était positif (100%). Pour l'examen GeneXpert *Mtb*/RIF, 135 patients (97,82%) avaient un résultat positif vis-à-vis de la présence de *Mycobacterium tuberculosis* dans leur expectoration et 03 patients (2,17%) avaient un résultat négatif.

En ce qui concerne la présence d'une résistance à la rifampicine au cours du test GeneXpert *Mtb*/RIF, un patient (0,72%) avait un résultat positif et 137 examens (99,27%) étaient négatifs (Tableau 1).

Tableau 1 : Répartition des malades selon les résultats de GeneXpert *Mtb*/RIF.

		RESULTATS			
		POSITIF		NEGATIF	
		N	%	N	%
GENEXPERT	<i>Mtb</i>	135	97,82	03	2,17
	RIF	01	0,72	137	99,27

Mtb : Mycobacterium tuberculosis
RIF : résistance à la Rifampicine

Toutes les expectorations envoyées pour culture ont poussé et ont retrouvé *Mycobacterium tuberculosis* (100%). Les résultats de l'antibiogramme sont donnés par le tableau 2.

Tableau II : Répartition des malades selon les résultats de l'antibiogramme.

	ANTIBIOGRAMME					
	Rifampicine		Isoniazide		Rifampicine/Isoniazide	
	N	%	N	%	N	%
SENSIBLE	135	97,82	129	93,47	137	99,27
INDETERMINE	00	00	05	3,62	00	00
RESISTANTE	03	2,17	04	2,89	01	0,72
TOTAL	138	100	138	100	138	100

Discussion

L'arrivée de l'appareil GeneXpert *Mtb*/RIF dans notre laboratoire a beaucoup amélioré la détection de la résistance à la Rifampicine, pourvoyeuse de la multirésistance. Cet examen permet non seulement de détecter la présence de *Mycobacterium tuberculosis* mais également la présence de la mutation du gène *rpo B* responsable de la résistance à la Rifampicine. Le test est basé sur l'amplification du gène cible par PCR et révélation en temps réel à l'aide d'un composé fluorescent. Cette technologie permet donc en 2 heures de faire le diagnostic de la tuberculose et de détecter la résistance à la Rifampicine [3].

Dans notre région, nous avons constaté, par le biais de cette étude, un taux non négligeable de monorésistance aussi bien pour la Rifampicine que pour l'Isoniazide avec un taux respectivement de 2,17% (n=03) et de 2,89% (n=04). Ces monorésistantes que ce soit pour la Rifampicine ou pour l'Isoniazide constituent la première étape vers l'apparition d'une tuberculose multirésistante et un facteur important d'échec thérapeutique surtout pour le traitement de première ligne. Ces monorésistances doivent être prises en charge de façon adéquate (Porco, 2013). Une enquête nationale sur la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* entre octobre 2005 et juillet 2007 a montré un taux de résistance parmi les nouveaux cas de 6,5% et chez les cas déjà traités de 11,5% (Ramarokoto, 2010). Toujours dans cette étude, la monorésistance parmi les nouveaux cas a été de 5,8%, essentiellement attribuable à l'isoniazide (3,7%) (Ramarokoto, 2010). La multirésistance à l'isoniazide et à la rifampicine a été de 0,2% parmi les nouveaux cas et 3,4% parmi les cas déjà traités (Ramarokoto, 2010). Le taux de résistance était beaucoup plus élevé chez les malades déjà traités par rapport à ceux qui ne l'étaient pas. Ces résultats renforçaient la recherche de la résistance chez les malades qui étaient déjà en contact avec des antituberculeux. Durant notre étude, nous avons retrouvé un patient (0,72%) porteur de souche résistante à

la fois à la Rifampicine et à l'Isoniazide, et il a été traité dans l'un des 3 centres de références de prise en charge de la tuberculose multirésistante (Antananarivo, Mahajanga, Toamasina) existant à Madagascar, car notre région n'a pas encore de structure capable de le traiter.

A Madagascar, la recherche de la résistance est focalisée chez les malades en échec thérapeutique, en rechute et en reprise évolutive. Les prélèvements à partir de ces sujets cibles feront l'objet d'un examen GeneXpert *Mtb*/RIF, d'une culture sur milieu solide de Löwenstein Jensen suivi d'un antibiogramme et d'un test de Hain.

Le taux de monorésistance varie selon les pays. Pour Madagascar, un taux de monorésistance secondaire à la Rifampicine était de l'ordre de 1,5% selon Chanteau et al en 1994-1995 (Chanteau, 1997) et 4,6% selon Ramarokoto et al en 2005- 2006 (Ramarokoto, 2010). Le taux de monorésistance à la Rifampicine était faible en France (0,12%) (Meyssonier, 2014). On notait par contre, un taux de résistance élevé dans les pays africains, comme en Zambie, il était de 3,2% en 2006 (Chanteau, 1997) et 8,8% en Afrique du sud en 2007-2009 (Coovadia, 2013). Selon l'OMS, la prévalence mondiale de la monorésistance à l'Isoniazide est de 0 à 9,8% (Wright, 2008), notre résultat se trouve dans cette fourchette.

Selon la recommandation de l'OMS en 2008, un patient monorésistant à la Rifampicine doit recevoir une Fluoroquinolone à la place de la Rifampicine en association avec Isoniazide, Ethambutol, Pyrazinamide pendant les 2 premiers mois de traitement pour une durée de 12 à 18 mois. La monorésistance à l'Isoniazide est traitée par association Rifampicine, Pyrazinamide, Ethambutol pendant 6 à 9 mois, l'ajout d'un Fluoroquinolone peut augmenter l'efficacité du traitement (WHO, 2008). En 2013, l'UICMR (Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires) a recommandé de traiter ces tuberculoses monorésistantes à la Rifampicine comme une tuberculose multirésistante et la tuberculose monorésistante à l'Isoniazide par l'association de Rifampicine, Ethambutol, Fluoroquinolone pendant 9 mois avec ajout de Pyrazinamide pendant les 2 premiers mois du traitement (Caminero, 2011). Pour la prise en charge de la tuberculose multirésistante, jusqu'à ce jour, Madagascar suit encore le protocole de 18 mois. En l'absence de protocole de prise en charge bien défini, le traitement de la monorésistance est identique à celui de retraitement standard associant 2 mois de Streptomycine, Rifampicine, Isoniazide, Ethambutol, Pyrazinamide suivi d'un mois de Rifampicine, Isoniazide, Ethambutol, Pyrazinamide et de 5 mois de Rifampicine, Isoniazide, Ethambutol. Les malades ayant suivi ce protocole nécessitent une surveillance particulière dans l'objectif d'évaluer l'efficacité ou non de ce régime sur les souches monorésistantes.

Malgré ces résultats, notre étude présente quelque limite. Nous n'avons pas étudié la sensibilité aux autres antituberculeux ainsi que le statut VIH des patients, un des facteurs favorisant l'apparition de la résistance.

Conclusion

La résistance aux antituberculeux, monorésistance ou multirésistance, est une réalité dans la région de Haute Matsiatra avec une prévalence qui reste encore bas, reflétant l'efficacité du programme de lutte antituberculeuse. Les monorésistances nécessitent quand même une attention et une surveillance particulière afin d'éviter l'éclosion des souches multirésistantes.

References:

1. Caminero, JA. (2013). Guidelines for the Clinical and Operational Management of drug-resistant Tuberculosis. Paris, France: International Union against Tuberculosis and Lung Disease;. http://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/mdr-tbguide_6-19-13_web.pdf
2. Chanteau, S., Rasolofo, V., Ramarokoto, H., et al. (1997). Résistance aux antituberculeux à Madagascar en 1994-1995. *Int J Tuberc Lung Dis* ; 1(5) : 405-10
3. Coovadia, YM., Mahomed, S., Pillay, M., et al. (2013). Rifampicin Mono-Resistance in Mycobacterium tuberculosis in KwaZulu-Natal, South Africa: A Significant Phenomenon in a High Prevalence TB-HIV Region. *Plos One* ; 8(11) : e77712
4. Meyssonier, V., Bui T, V., Veziris, N., et al. (2014). Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005 –2010 retrospective cohort analysis. *BMC Infectious Diseases* ; 14 : 18
5. Mulenga, C., Chonde, A., Bwalya, IC., et al. (2010). Low occurrence of tuberculosis drug resistance among pulmonary tuberculosis patients from an urban setting, with a long-running DOTS program in Zambia. *Tuberc Res Treat* : 938178.
6. Programme National de Lutte contre la Tuberculose Madagascar. Manuel du programme de lutte contre la tuberculose à Madagascar. PNLT Madagascar ; 5^{ème} édition:1-80
7. Programme National de Lutte contre la Tuberculose Madagascar. Guide de prise en charge de la tuberculose multirésistante. PNLT Madagascar :1-32
8. Porco, TC., Flood, JM. (2013). Antituberculosis drug resistance acquired during treatment: an analysis of cases reported in California, 1994 – 2006. *Clin Infect Dis* ; 56 : 761-69

9. Ramarokoto, H., Ratsirahonana, O., Soares, JL.,(2010) et al. Première enquête nationale sur la résistance de Mycobacterium tuberculosis aux antituberculeux à Madagascar, 2005–2006. Int J Tuberc Lung Dis. 14(6) : 745-50
10. Wright, A., Zignol, M. (2008) WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the world: fourth global report.2002-2007. Geneva, Switzerland: World Health Organization;. http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf.
11. World Health Organisation. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO. WHO/HTM/TB/2008.402. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf.