

Prévalence et facteurs prédictifs de la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne chez les patients tuberculeux résistants à la rifampicine au Niger

Prevalence and predictors of second-line drug resistance in rifampicin-resistant TB patients in Niger

Abdoulaye O¹, Yaou MM², Yacouba A^{2,3}, Doutchi M⁴, Harouna ZH², Harouna Amadou ML¹, Amadou O¹, Djataou Bohari K¹, Aghali H¹, Soumana AZ⁵, Mamoudou A², Hachimou I², Sangare L⁶, Ouédraogo A⁷, Mamadou S^{2,3}

1. Faculté des Sciences de la Santé de l'Université de Maradi, Niger.
2. Laboratoire National de Référence IST-VIH/TB/RAM, Hôpital National Amirou Boubacar Diallo, Niamey.
3. Faculté de Sciences de la Santé, Université Abdou Moumouni de Niamey,
4. Service de Maladies infectieuses et Tropicales, Hôpital National de Zinder, Université de Zinder
5. Programme nationale de lutte contre la tuberculose (PNLT)
6. Laboratoire National de Référence du VIH/Sida et des Infections Sexuellement Transmissibles, Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo ; Ouagadougou, Burkina Faso.
7. Laboratoire National de Référence sur la résistance aux anti-microbiens (RAM), CHU Souro Sanou, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

Résumé

Introduction : La tuberculose est un véritable problème de santé publique principalement dans le pays en voie de développement, aggravé par l'émergence de la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne. L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence de la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne et les facteurs prédictifs associés au Niger. **Méthodologie :** Il s'est agi d'une étude multicentrique rétrospective, descriptive et analytique, menée du 1er janvier 2018 au 30 octobre 2019. Les patients détectés tuberculeux résistants à la rifampicine au test Xpert MTB/RIF ont été inclus. Le test Line probe assay (LPA) GenoTypeMTBDRsl V2.0 a été réalisé pour détecter les différentes mutations associées à la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne. **Résultats :** Au total 112 patients résistants à la rifampicine ont été inclus dont 83,07% de sexe masculin. La moyenne d'âge des patients était de $34,54 \pm 11,58$ ans avec des extrêmes allant de 17 à 70 ans. Parmi les 112 patients résistants à la rifampicine inclus, 93 (83,03%) avaient des résultats valides au LPA et font l'objet d'analyse. Parmi eux, 25 patients avaient présenté une résistance à au moins un des antituberculeux de deuxième ligne soit une prévalence de 27% (25/93). L'analyse détaillée des 25 patients résistants aux antituberculeux de deuxième ligne a montré que 48% (12/25) étaient résistants uniquement aux fluoroquinolones, 32% (8/25) résistants uniquement aux SLI et 20% (5/25) résistants aux fluoroquinolones et SLI. Les patients présentant une résistance aux antituberculeux de deuxième ligne étaient majoritairement de sexe masculin (84,00%), avec un âge compris entre 19 et 40 ans (80,00%), de l'unité de tuberculose multirésistante de Niamey (72,00%), et en échec thérapeutique (36,00%). Cependant, aucun facteur n'était statistiquement associé à la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne en analyse logistique univariée et multivariée. **Conclusion :** La prévalence de la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne est élevée au Niger, en particulier chez les patients MDR et en échec thérapeutique. Il est plus urgent de renforcer la surveillance et rendre systématique la recherche de la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne chez les malades en situation d'échec thérapeutique et de rechute.

Mots clés : Tuberculose ; Résistance, Antituberculeux de deuxième ligne, Pronostic, Niger.

Abstract

Introduction: Tuberculosis is a real public health problem mainly in the developing country, aggravated by the emergence of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. The objective of this study was to determine the prevalence of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs and the associated predictive factors in Niger.

Methodology: This was a retrospective, descriptive, and analytical multicenter study conducted from January 1, 2018 to October 30, 2019. Patients detected with rifampicin-resistant tuberculosis on the Xpert MTB/RIF test were included. The GenoTypeMTBDRsl V2.0 line probe assay (LPA) was performed to detect different mutations associated with resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. **Results:** A total of 112 rifampicin-resistant patients were included of which 83.07% were male. The mean age of the patients was 34.54 ± 11.58 years with extremes ranging from 17 to 70 years. Of the 112 rifampicin-resistant patients included, 93 (83.03%) had valid PCL results and were analyzed. Of these, 25 patients were resistant to at least one of the second-line anti-tuberculosis drugs, representing a prevalence of 27% (25/93). Detailed analysis of the 25 patients resistant to second-line drugs showed that 48% (12/25) were resistant only to fluoroquinolones, 32% (8/25) were resistant only to SLI and 20% (5/25) were resistant to fluoroquinolones and SLI. Patients with resistance to second-line drugs were predominantly male (84.00%), between 19 and 40 years old (80.00%), from the multidrug-resistant tuberculosis unit of Niamey (72.00%), and in treatment failure (36.00%). However, no factor was statistically associated with resistance to second-line anti-tuberculosis drugs in univariate and multivariate logistic analysis.

Conclusion: The prevalence of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs is high in Niger, especially in MDR and treatment failure patients. It is more urgent to reinforce surveillance and to make systematic the search for resistance to second-line anti-tuberculosis drugs in patients in situation of therapeutic failure and relapse.

Key words: Tuberculosis; Resistance, Second-line anti-tuberculosis drugs, Prognosis, Niger.

Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse, à caractère endémo-épidémique et à transmission essentiellement interhumaine [1]. Plus de 10,4 millions de personnes contractent la tuberculose chaque année avec 1,3 million de décès. On estime à 600 000 le nombre de nouveaux cas présentant une résistance à la rifampicine [2]. De nos jours, la tuberculose demeure un problème récurrent de santé publique préoccupant du fait de la résistance aux médicaments antituberculeux. Selon l'OMS, la résistance du *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) aux antituberculeux pourrait remettre en cause l'objectif d'éradication de la tuberculose dans le monde en d'ici 2035. Au Niger, 10165 cas dépistés de tuberculose toutes formes confondues ont été enregistrés en 2016 avec 130 cas d'échec thérapeutique et 43% de taux de détection de la tuberculose multi résistante. [3]. Ces chiffres alarmants des cas d'échec thérapeutique nécessitent des analyses plus poussées pour les explorer. Depuis 2018, le laboratoire national de référence (LNR) IST/VIH/Tuberculose est équipé d'automate, test Hain Génotype MTBDR *sl* V2 Line probe assay (LPA) permettant de déterminer la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne au Niger.

L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence de la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne et les facteurs prédictifs associés au Niger.

Méthodologie :

Il s'est agi d'une étude multicentrique rétrospective, descriptive et analytique, du 1er janvier 2018 au 30 octobre 2019. Les Unités Tuberculose Multirésistante (UTBMR) de Zinder, Maradi et Niamey avaient servi de centre de collecte et le Laboratoire National Référence IST-VIH/TB avait servi de cadre pour le traitement et l'analyse des échantillons. La population d'étude était constituée des patients tuberculeux résistants à la rifampicine au GeneXpert, les patients tuberculeux en échec thérapeutique de première ligne, les patients tuberculeux en retraitement, les patients MDR, les patients contacts aux patients tuberculeux résistants à la rifampicine et des patients tuberculeux nouvellement diagnostiqués (nouveau cas). Le test *line probe assay* (LPA) GenoTypeMTBDR sl V2.0 a été réalisé chez tous les patients inclus pour détecter la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne. Le principe de ce test repose sur une hybridation inverse sur bandelettes à travers la fixation d'amplicons aux sondes ciblant les mutations les plus souvent associées à une résistance aux fluoroquinolones. Il permet ainsi de

déterminer le profil de pharmacorésistance d'une souche du MTB. Des autorisations de recherche étaient obtenues de l'administration de l'Hôpital National Amirou Boubacar Diallo (HNABD) et du chef de service du LNR IST/VIH/TB afin d'exploiter les données disponibles pour la réalisation de cette étude. Les données recueillies avaient été traitées et analysées à l'aide des logiciels Excel 2010 et RStudio (Version 0.99.903). L'analyse logistique univariée et multivariée ont été réalisées pour déterminer les facteurs prédictifs de la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne.

Définitions opérationnelles :

Patient TB MDR (MDR-TB = Multi Drug Resistant Tuberculosis) : patient tuberculeux résistant à au moins l'isoniazide et la rifampicine.

Résultats :

Au total, 112 patients tuberculeux résistants à la rifampicine ont été inclus dans cette étude. Le sex-ratio était de 5,2. L'âge moyen était de $34,54 \pm 11,58$ ans avec des extrêmes de 17 et de 70 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 19 à 40 ans soit 72,32%. La majorité des patients inclus dans cette étude provenaient de l'unité tuberculose multi-résistante de Niamey (79/112 soit 71,17%) et étaient en échec thérapeutique (41/112 soit 38,32%).

Tableau I : Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude

Caractéristiques	N	%
Sexe		
Femme	18	16,93
Homme	94	83,07
Tranche d'âge		
≤ 18	5	04,46
19-40	81	72,32
41-60	21	18,75
61-80	5	04,46
Antécédents des patients		
MDR	30	28,04
Echec	41	38,32
Retraitement	19	17,76
CRR	3	02,80
Nouveaux cas	14	13,08
Provenance		
UTBMR/Maradi	28	25,00
UTBMR/Niamey	80	71,43
UTBMR/Zinder	4	03,57

Prévalence de la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne

Parmi les 112 patients résistants à la rifampicine inclus, 93 avaient des résultats valides selon les

procédures du test LPA et ont fait l'objet d'analyse. La prévalence de la résistance à au moins un des antituberculeux de deuxième ligne était de 27% (25/93) (Figure 1), dont 48% (12/25) résistants uniquement aux fluoroquinolones, 32% (8/25) résistants uniquement aux SLI (Second Line Injectable ou injectable de seconde ligne) et 20% (5/25) résistants aux fluoroquinolones et SLI (Figure 1).

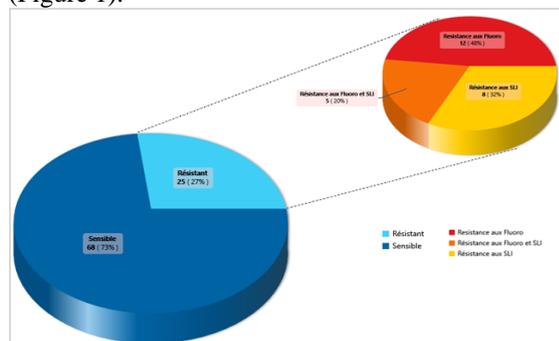


Figure 1 : Prévalence de la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne.

Facteurs prédictifs de la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne

En analyse univariée, aucun facteur n'est statistiquement associé à la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne. L'analyse multivariée sur les facteurs ayant une valeur p <0,02 ne montrait pas également aucuns facteurs associés à la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne. Cependant les patients présentant une résistance aux antituberculeux de deuxième ligne étaient majoritairement de sexe masculin (21/25 soit 84,00%), avec un âge compris entre 19 et 40 ans (20/25 soit 80,00%), de l'unité de tuberculose multirésistante de Niamey (18/25 soit 72,00%), et en échec thérapeutique (9/25 soit 36,00%) (Tableau II).

Tableau II : Facteurs prédictifs de la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne

	Profil de résistance, n(%)		Odds ratio (IC 95%)	p value\$	Odds ratio ajusté (IC 95%)	p value
	Résistant	Sensible				
Age						
≤18	2(8,0%)	3(4,4%)	0.61(0.095-3.945)	0.605791	0.57(0.09-4.63)	0.5580
[19,40]	20(80,0%)	49(72,1%)	Reference	NA		
[41,60]	2(8,0%)	14(20,6%)	2.85(0.594-13.736)	0.190059	4.73(1.03-37.80)	0.0800
[61,70]	1(4,00%)	2(2,9%)	0.81(0.070-9.518)	0.871350	0.73(0.06-16.51)	0.8044
Sexe						
Masculin	21(84,0%)	59(86,8%)	Reference	NA		
Féminin	4(16,0%)	9(13,2%)	0.80(0.222-2.876)	0.734		
Provenance						
UTBMR/Maradi	6(24,00%)	19(27,9%)	1.23(0.426 -3.603)	0.693803		
UTBMR/Niamey	18(72,00%)	46(67,6%)	Reference	NA		
UTBMR/Zinder	1(4,0%)	3(4,4%)	1.17(0.114-12.039)	0.892610		
Statut						
MDR	7(28,0%)	19(28,4%)	Reference	NA		
CRR	0	3(4,5%)	5766291(0.000 -Inf)	0.9910	6364973(0.00-NA)	0.9910
Echec	9(36,0%)	29(43,3%)	1.18(0.377 -3.729)	0.7690	1.18(0.36-3.79)	0.7855
Nouveau cas	5(20,0%)	5(7,4%)	0.36(0.081 -1.671)	0.1957	0.22(0.04-1.16)	0.0816
Retraitement	4(16,0%)	11(16,4%)	1.01(0.241-4.256)	0.9858	1.02(0.24-4.73)	0.9835

\$Les variables avec p < 0,2 ont été incluse dans le modèle de régression multivariée.

NA : Non applicable ; inf : inférieur ; MDR : patient tuberculeux résistant à au moins l'isoniazide et la rifampicine ; UTBMR : Unité de tuberculose multirésistante ; CRR : sujet contact aux patients tuberculeux multirésistants.

Discussion

Nous avons réalisé une enquête rétrospective. Les inclusions avaient été faites dans le cadre des activités de dépistage et de suivi de routine des patients suspects de tuberculose ou confirmés tuberculeux résistant à la Rifampicine (RR) au Gene Xpert. Dans notre étude, le sex-ratio (M/F) était de 5,2. Cette prédominance masculine serait entre autres raisons liées au contexte socio-culturel et économique du Niger. En effet cela pourrait s'expliquer par le mode vie des populations, les conditions de travail difficiles des hommes associé à une situation de pauvreté. Des observations similaires ont été rapportées par : Ouédraogo *et al* au Burkina Faso [4], Ravahatra *et al* à Madagascar [5]. L'âge médian était de 34 ans avec des extrêmes de 17 à 70 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 19 à 40 ans soit 72,32%. Nos résultats pourraient s'expliquer par le fait que la population Nigérienne est dominée par jeune. Les moins de 15 ans représentent 51,7% de la population totale [6]. Des résultats similaires avaient été retrouvés par More *et al* en Inde [7] et Elhassan *et al* en Arabie Saoudite [8]. Dans notre étude, nous avons retrouvé 41 cas d'échec soit 38,32% et 18 cas de rechute soit 16,82% de l'ensemble des patients avaient une résistance à la rifampicine. Ceci pourrait être expliqué par le problème d'observance au traitement, d'une part, et d'autre part par l'instauration d'un schéma thérapeutique mal adapté. Parmi les patients enrôlés dans notre étude 18,48% (17/93) avaient une résistance aux fluoroquinolones et 13,98% (13/93) avaient une résistance aux antituberculeux injectables de deuxième ligne (SLI). Des résultats similaires étaient rapportés par Nontuthuko *et al* en Afrique du Sud avec 17,7% de résistance vis à des fluoroquinolones et 5,5% de Résistance à la Kanamycine [9]. Par contre des résultats comparables avaient été retrouvés par Adambounou au Togo en 2019 [10], Ouardi en Algérie en 2019 [11] et Mjid en Tunisie [12]. En effet, la prévalence des XDR-TB parmi les cas de MDR-TB varie en fonction des études et des pays. De façon générale, la prévalence de la résistance aux antituberculeux de seconde ligne est sous évalué du fait de la non disponibilité des tests de sensibilité [13]. Au cours de notre étude, nous avons constaté que la prévalence de la résistance à au moins un des antituberculeux de deuxième ligne était de 27% (25/93) avec 48% (12/25) résistants uniquement aux fluoroquinolones, 32% (8/25) résistants uniquement aux SLI et 20% (5/25) résistants aux fluoroquinolones et SLI. Cela vient confirmer les taux de résistance retrouvés par Ramarokoto H. *et al* dans une enquête nationale à Madagascar en ce qui concerne la résistance vis-à-vis des fluoroquinolones [14]. En effet, d'une manière générale, le taux de résistance est beaucoup plus élevé chez les malades déjà traités par rapport à

ceux qui ne l'étaient pas. L'UTBMR de Niamey avait le plus grand nombre des patients résistants aux injectables de deuxième ligne 19, 30% soit 11/93 cas. Cette fréquence élevée pourrait s'expliquer par le fait que la plupart des patients tuberculeux préfère suivre leur traitement au centre de Niamey pour des raisons personnelles. Tachfouti N *et al*, avaient fait le même constat au Maroc [15]. Par rapport aux facteurs prédictifs de la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne, notre étude a montré qu'aucun facteur n'est statistiquement associé. Ce qui n'est pas le cas en Tunisie où Mansour *et al* avaient montré que l'échec du traitement anti tuberculeux de deuxième ligne était corrélé au tabac, au diabète, à l'éloignement par rapport aux dispensaires pour l'approvisionnement en médicaments et à l'arrêt multiples du traitement. Par ailleurs, nous avons noté dans notre série, que les patients présentant une résistance aux antituberculeux de deuxième ligne étaient majoritairement de sexe masculin. Ces résultats rejoignent ceux rapportés par Ben Mansour *et al* en Tunisie [16].

Conclusion :

La prévalence de la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne est élevée au Niger, en particulier chez les patients MDR et en échec thérapeutique. Il est plus urgent de renforcer la surveillance et rendre systématique la recherche de la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne chez les malades en situation d'échec thérapeutique et de rechute.

Conflict d'intérêt : Aucun

Références bibliographiques

1. Programme National Tuberculose (PNT) du Burkina Faso. Guide technique de lutte contre la tuberculose. Edition 2016:176p.
2. Organisation Mondiale de la Santé. Global tuberculosis report 2017, 147p.
3. Organisation Mondiale de la Santé. Report-TB Niger, 2016, 1p. Disponible sur le www.who.int/tb/data.
4. Ouédraogo SM, Ouédraogo AR, Birba Emile, Ouédraogo G, Badoum G, Boncuongou/Nikiéma K, Bambara AT, Ouédraogo ACT, Savadogo M, Zoungrana J, Kyelem CG, Maiga S, Djibril MA, Ouédraogo M, Drabo Y. Tuberculose multi résistante à Bobo-Dioulasso : Aspects épidémiologiques, cliniques, radiographiques et évolutifs. RAFMI - 2014 ; 1(2) : 30- 34.
5. Ravahatra K, Rakotondrabe L, Davidson, Rasoafaranirina M O, Tiaray H M, Nandimbiniaina A, Rakotoson J L. Profil De Résistance Des Mycobacterium Tuberculosis Des Malades En Retraitement Dans La Région De Haute Matsiatra,

- Madagascar. *European Scientific Journal*. 2017; 13 (18) : 465-472
6. Institut National de la Statistique-Niger, Etat et structure de la population du Niger en 2012, 54p.
 7. More SW, ParandeMA, Kamble SW, et Kamble MS., Profile of drug-resistant tuberculosis in western Maharashtra. *Journal of Family Medicine and Primary Care* . 2017; 6 (1): 29-33.
 8. Elhassan MM, HemegHA, ElmekkiMA, Turkistani KA, et Abdul-Aziz AA. Burden of Multidrug Resistant Mycobacterium tuberculosis Among New Cases in Al-Madinah Al-Monawarah, Saudi Arabia. *Infectious Disorders - Drug Targets*. 2017 ; 17, 14-23.
 9. Nontuthuko E. Maningi, Lesibana A. Malinga, John F. Antiabong, Ruth M. Lekalakala² and Nontombi M. Mbelle) décembre 2017. Comparison of line probe assay to BACTEC MGIT 960 system for susceptibility testing of first and second-line anti-tuberculosis drugs in a referral laboratory in South Africa. Maningi et al. *BMC Infectious Diseases*; 2017: (17):795.
 10. Adambounou TAS, Gbadamassi AG, Aziagbe KA, Ako AM, Efalou P, Adjoh KS. Profil de résistance des mycobactéries du « complexe Tuberculosis » aux antituberculeux au Togo. *Revue des maladies respiratoires actualité*. 2020, 12(1): 165.
 11. Ouardi A, Gheziel Y, Berrabah Y, Bennani MA. Profil des résistances aux médicaments antituberculeux. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2018, 35 (S): 269-270.
 12. Mjid M, Hedhli A, Zakhma M, Zribi M, Ouahchi Y, Toujani S, Cherif J. Profil clinique et microbiologique des patients en situation de rechute tuberculeuse en Tunisie. *Revue de Pneumologie clinique*, 2018 ;(74) : 76-80.
 13. Fillion A, Pantel A, Veziris N, Aubry A. Place des fluoroquinolones dans le traitement des tuberculoses à bacilles résistants. *La Lettre du Pneumologue*. 2012 :12-16.
 14. Ramarokoto et. Al. First national survey of Mycobacterium tuberculosis drug resistance, Madagascar, 2005–2006 » *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14(6): 745–750.
 15. Tachfouti N, Slama K, Berraho M, Elfakir S, Benjelloun MC, El Rhazi K, Nejjari C. Determinants of tuberculosis treatment default in Morocco: results from a national cohort study. *Pan Afr Med J*. 2013; 28; 14:121.
 16. Ben Mansour A, Daghfous H, Ben Saad S, Kallel N, Trita F. Facteurs prédictifs d'échec du traitement de la tuberculose multirésistante dans une population tunisienne. 22^{ème} congrès de pneumologie de langue française, 2018 ; Com 398.