



Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Outcomes of anti-tuberculosis treatment in children and adolescents with multidrug-resistant tuberculosis followed in outpatient settings in Libreville, Gabon

Issues du traitement antituberculeux chez l'enfant et l'adolescent atteints de tuberculose multirésistante suivis en ambulatoire à Libreville, Gabon

Ulrich Davy KOMBILA^{1,3}, Charlène MANOMBA BOULINGUI^{2,3}, Fernand N'GOMANDA¹, Séphora TSIOUKAKA¹, Nicole BIVIGOU¹, Jéconias Verlain MOUITY MAVOUNGOU¹, Jean de Dieu TSHISEKEDI⁴, Jocelyn MAHOUMBOU J⁴, Jean Bruno BOGUIKOUMA^{1,3}.

¹: Service de Médecine Interne, CHU de Libreville, Université des Sciences de la Santé de Libreville

²: Service d'Infectiologie, CHU de Libreville, Université des Sciences de la Santé de Libreville

³: Faculté de médecine, Université des Sciences de la santé de Libreville, Libreville, Gabon

⁴: Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT), Gabon

ABSTRACT

Introduction. MDR-TB threatens the efforts invested worldwide in TB control and represents a major challenge to be met, particularly in children and adolescents for whom there is very little data. **Methods.** This is a retrospective study with a descriptive aim aiming to describe the epidemiological, clinical characteristics and outcome of all adolescents with multidrug-resistant tuberculosis confirmed from March 2017 and having completed second-line treatment by 31 March 2020 at the Nkembo tuberculosis diagnosis and treatment center in Libreville. **Results.** Between March 1, 2017 and March 31, 2022, 18 cases of MRTB were identified out of 178 cases of drug-resistant tuberculosis, i.e. a frequency of 10.1%. The age group of 15 - 19 years represented 88.9% (n=16). The average age was 17.28 years, the median 18 years (range: 13 and 19 years). The sex ratio was 0.63. The majority of children and adolescents had primary TBMR (88.9%; n=16). Only one adolescent was infected with HIV1. All patients received second-line anti-tuberculosis treatment for 10 months: 4KmMfxPtoCfzZHhdE]/6 [MfxCfzZE] (61.1%; n=11), and 4[BdqMfxPtoCfzZHhdE]/ 6[MfxCfzZE] (38.9 %; n=7). The treatment results were: 66.6% cured, 11.2% lost to follow-up, 22.2% died. **Conclusion.** Primary MDR-TB in children and adolescents remains a concern, prompting the implementation of effective control strategies aimed at identifying contact cases and treating all cases.

KEYWORDS: Multidrug-resistant tuberculosis; Children; Adolescents; Libreville.

RÉSUMÉ

Introduction. La TB-MR menace les efforts investis mondialement dans le contrôle de la TB et représente un défi majeur à relever particulièrement chez l'enfant et l'adolescent pour lesquels il existe très peu de données. **Méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive ayant pour objectif de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et le devenir de tous les adolescents présentant une tuberculose multirésistante confirmée à partir de mars 2017 et ayant achevé le traitement de seconde ligne au 31 mars 2020 au centre de diagnostic et de traitement de la tuberculose de Nkembo à Libreville. **Résultats.** Entre le 1^{er} mars 2017 et le 31 mars 2022, 18 cas de TBMR ont été recensés sur 178 cas de tuberculose pharmaco-résistante soit une fréquence de 10,1%. La tranche d'âge de 15 - 19 ans représentait 88,9% (n=16). La moyenne d'âge était de 17,28 ans, la médiane 18 ans (extrêmes : 13 et 19 ans). Le sex-ratio était de 0,63. La majorité d'enfants et d'adolescents était atteint de TBMR primaire (88,9% ; n=16). Seul un adolescent était atteint du VIH1. Tous les patients ont bénéficié d'un traitement antituberculeux de seconde ligne pendant 10 mois 4[KmMfxPtoCfzZthdE]/6[MfxCfzZE] (61,1% ; n=11), et 4[BdqMfxPtoCfzZH^{hd}E]/ 6[MfxCfzZE] (38,9% ; n=7). Les résultats du traitement étaient : 66,6% guérit, 11,2% perdus de vue, 22,2% de décès. **Conclusion.** La TB-MR primaire chez les enfants et adolescents demeure une préoccupation incitant à mettre en œuvre des stratégies de lutte efficace visant à identifier les cas contact et à traiter tous les cas.

MOTS CLÉS: Tuberculose multirésistante; enfants; adolescents; Libreville.

Corresponding author:

Ulrich Davy KOMBILA. Service de Médecine Interne, CHU de Libreville. Faculté de Médecine, Université des Sciences de la Santé de Libreville, Libreville, Gabon. E-mail: ulrichdavyk@gmail.com

INTRODUCTION

Au Gabon, la tuberculose (TB) constitue un problème majeur de santé publique par son ampleur. L'incidence est de 513 / 100000 habitants, la proportion estimée de tuberculose multirésistante (TBMR) en 2021 était 3,1% chez les nouveaux cas et 57% chez les cas déjà traités. Dans la même période, sur un total de 5073 cas déclarés, 5% était âgés de 0 à 14 ans [1]. Malgré l'incidence élevée et la menace de la tuberculose pharmacorésistante, les données systématiques sur l'épidémiologie et la bactériologie font défaut au Gabon et dans la région d'Afrique centrale [2]. La connaissance de l'épidémiologie de la TB infantile est utile car considérée comme le reflet de la TB de l'adulte. En effet, la présence de la maladie chez l'enfant est la conséquence d'une transmission récente à partir d'un adulte malade contagieux. Ainsi, la compréhension de son épidémiologie permet d'élaborer des stratégies pour un meilleur contrôle, en vue d'une réduction de l'incidence de la maladie au Gabon [2, 3]. La prise en charge de la TB chez l'enfant et l'adolescent reste mal assurée au plan national. Les raisons de cette difficulté relèvent de la conjonction de plusieurs facteurs. Il y a avant tout l'environnement socio-économique très particulier des pays en développement avec ses corollaires : l'insuffisance des moyens financiers [4], la distance éloignée du lieu de prise en charge [5]. A cela, il faut ajouter les difficultés inhérentes au programme national de lutte contre la tuberculose ; la non application de la stratégie DOTS (*Directly Observed Treatment Short-course*), l'insuffisance en plateau technique [3, 4, 6] occasionnant fréquemment des arrêts involontaires de traitement source de TB pharmacorésistante. La TBMR de l'enfant et l'adolescent est rare dans les pays en développement. Elle ne semble pas être une préoccupation épidémiologique. Cependant, le diagnostic de la TB chez l'enfant est difficile avec comme conséquences le retard de prise en charge, la sous-estimation des cas, et la dissémination de la maladie dans la communauté. Selon Hamzaoui et al., le risque de TBMR et de coinfection VIH est aussi important chez l'enfant et chez l'adulte [7]. Très peu de travaux abordent la TBMR de l'enfant et l'adolescent dans les pays en développement [8]. Notre objectif était de présenter l'épidémiologie et le devenir des enfants et des adolescents atteints de TBMR, suivis en ambulatoire.

METHODES

Contexte de prise en charge de la TB au Gabon

La prise en charge de la TB est organisée par le Programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT) à travers la mise en place d'un guide [9]. Avant l'année 2019, le protocole thérapeutique des nouveaux cas de TBMR des enfants et des adolescents associant la kanamycine (Km), la Moxifloxacine (Mfx), le Prothionamide (Pto), la Clofazimine (Cfz), le Pyrazinamide (Z),

l'Isoniazide haute dose (H^{hd}) et l'Ethambutol (E), pendant 4 à 6 mois suivi de 5 à 6 mois de traitement d'entretien associant la Mfx, la Cfz, le Z et l'E (4-6 [KmMfxPtoCfzZH^{hd}E]/5-6[MfxCfzZE]), soit 9 à 12 mois de traitement. Depuis 2019, la Kanamycine a été remplacée par la Bédaquiline selon le protocole ; 4-6 [BdqMfxPtoCfzZH^{hd}E]/5-6[MfxCfzZE]. Chez les enfants de moins de 30 kg, la Mfx était remplacée par la Levofloxacine. Il existe une collaboration entre le PNLT et le Centre de recherches médicales de Lambaréné (CERMEL) pour la réalisation des tests génotypiques (culture, *Line Probe Assay* (LPA) de première et de seconde ligne). Le CERMEL est un institut de recherches privé, situé à 250 Km de la capitale Libreville par voie terrestre. L'initiation des antituberculeux de deuxième ligne en cas de TBMR est faite en hospitalisation lorsque l'état général du patient était altéré pendant les trois premiers mois, en isolement dans les salles, avec un suivi clinique quotidien et un traitement supervisé. Les bacilloscopies sont prescrites mensuellement et la radiographie standard du thorax de façon trimestrielle. Les malades suivis en ambulatoire sont convoqués une fois par semaine pour la dispensation des médicaments et le suivi. A la forme classique de supervision direct, le PNLT a opté pour une supervision tutorial. En effet, dans le meilleur des schémas, le patient est accompagné par un proche, dit tuteur, jusqu'à la guérison. Au cours du suivi, les médicaments antituberculeux sont gratuits pour les malades.

Cadre et lieu d'étude

Cette étude a été réalisée au centre antituberculeux (CAT) de Nkembo. Le premier CAT au Gabon. Il assure une importante activité antituberculeuse, plus de 65% de l'activité antituberculeuse du pays [4] malgré la décentralisation. A la fin de chaque année d'activités, les dossiers des patients sont consignés dans le registre de déclaration de TB (RDT). L'archivage du dossier du patient à la fin du traitement tuberculeux consiste à consigner les éléments suivants dans le RDT : le numéro du dossier ; l'âge ; le sexe ; la résidence ; la localisation et la forme bactériologique de la TB, le statut VIH du patient, l'épisode de TB (nouveau cas, rechute de TB, échec thérapeutique), le protocole thérapeutique, le suivi bactériologique et l'issue du traitement.

Type et période d'étude

Il s'est agi d'une étude rétrospective portant sur l'analyse descriptive des dossiers des enfants et adolescents admis successivement au CAT de Nkembo pour TBMR défini par une résistance à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine confirmée à partir du 01 mars 2017 et ayant achevé leur traitement de seconde ligne au 31 mars 2022. La définition est de l'adolescence est celle de l'OMS qui correspond à la période entre 10 et 19 ans [10] Sur la base de ces

définitions du cas, 18 dossiers ont constitué la base de cette étude. Les variables d'intérêt étaient les paramètres du RDT en dehors du numéro du dossier. À ces paramètres, nous avons associé le délai d'être décédé.

Définitions des cas

Les définitions de cas de TB retenues pour notre étude sont celles de l'Union internationale de lutte contre la TB et les maladies respiratoires (UICMR) utilisées par le Programme national de lutte contre la TB (PNLT) au Gabon [9, 11]. Les données ont été saisies dans une base de données réalisée et exploitée grâce au Logiciel Epi info version 6.4. Les statistiques descriptives usuelles (moyenne, écart-type, proportion) ont été utilisées pour présenter la synthèse de nos résultats.

Considération éthique

L'anonymat des individus figurant dans la base de données a été assuré. Les données ont été stockées dans un ordinateur sécurisé avec un mot de passe pour respecter la confidentialité. D'autre part il s'agit d'une étude ancillaire portant sur la tuberculose pharmaco-résistante au CAT de Nkembo qui a reçu l'approbation du programme national de lutte contre la tuberculose en Mai 2023, selon le N° N°0103/MSAS/SG/DGS/PNLT.

RESULTATS

Caractéristiques sociodémographiques des patients

Entre le 1^{er} mars 2017 et le 31 mars 2022, 18 cas de TBMR ont été recensés sur 178 cas de TB pharmaco-résistante au CAT de Nkembo soit une fréquence de 10,1%. La fréquence des cas de TBMR chez les enfants et les adolescents semble augmenter progressivement selon les années entre 2017 à 2022 allant de 11,1% à 22,2%. La majorité d'enfants et d'adolescents était atteint de TBMR primaire (88,9% ; n=16). La tranche d'âge de 15 à 19 ans représentait 88,9% (n=16). La moyenne d'âge était 17,28 ans, la médiane de 18 ans avec des extrêmes de 13 et 19 ans. Les garçons représentaient 38,9% (n=7) des cas avec un sex-ratio de 0,63. La majorité des patients (66,7% ; n=12) habitait dans les quartiers précaires avec une forte promiscuité. Les élèves et les étudiants représentaient la couche socioprofessionnelle la plus touchée avec 83,3% (n=15) des patients. Seul un patient était VIH positif de type 1 de découverte récente.

Prise en charge et issues du traitement

Les protocoles prescrits étaient soit à base de Kanamycine (61,1% ; n=11), soit à base de bédaquiline (38,9% ; n=7). Tous les patients ont reçu un traitement de seconde ligne durant 10 mois. À l'issue du traitement, le taux de guérison était de 66,6% (n=12), le taux de perdus de vue était de 11,2% (n=2) et le

taux de décès était de 22,2% (n=4). Selon le protocole thérapeutique le taux de succès thérapeutique avec le protocole à base de Kanamycine était de 66,7% (n=4) contre 33,3% avec le protocole à base de Bédaquiline, p=0,46, alors que le taux de décès était équivalent avec les deux protocoles (50,0% ; n=2).

DISCUSSION

Le dernier rapport de OMS au Gabon estime la proportion de nouveaux cas de TBMR à 3,1% et chez les cas déjà traités à 57% [1]. La fréquence de la TBMR primaire (10,1%) chez les enfants et les adolescents semble être sous-estimé. La réalisation d'enquêtes sur les contacts familiaux autour des patients adultes atteints de TBMR pourrait permettre de découvrir environ 12 fois plus de cas pédiatriques de TBMR que ceux actuellement identifiés [12]. La majorité des enfants et d'adolescents avait une TBMR primaire (88,9%). La fréquence et la gravité de la TBMR primaire sont des indicateurs de la qualité de la prise en charge des patients tuberculeux dans un pays [13]. La sous-détection des cas de TB contagieuse et des contacts est liée à l'insuffisance de la couverture sanitaire et du développement du réseau de laboratoires. De ce fait, plus de la moitié des cas contagieux attendus ne sont ni détectés ni traités et continuent à transmettre autour d'eux infection et maladie. Cette sous-détection est aggravée par plusieurs facteurs : la verticalité des programmes nationaux antituberculeux, gérés au niveau central mais non soutenus au niveau intermédiaire et périphérique [14].

La majorité des patients à Libreville sont orientés soit au CAT de Nkembo qui assure 65% de l'activité antituberculeuse du pays [4], soit au CAT du centre hospitalier universitaire de Libreville [15]. Ce qui est la résultante d'une décentralisation insuffisante des centres de prise en charge dans les services de santé de proximité avec comme conséquence la sous-détection des cas. Notre étude rapporte une fréquence féminine élevée, ce qui également été retrouvée par d'autres auteurs dans la littérature. Dhakulkar et al. [16], Bakayoko et al., [8] ont rapporté respectivement 72% des filles et un sex-ratio (H/F) de 0,6. Ce qui pourrait être expliquée par la proximité des adolescentes à leurs parents. De 2017 à 2022, le nombre de cas de TBMR chez les enfants et les adolescents semble augmenté allant de 11,1% à 22,2%. Cette augmentation serait due à l'augmentation du nombre d'appareil GeneXpert MTB/Rif à Libreville, la formation des prestataires de soins.

Devenir des patients

Le devenir d'une TB contagieuse est une préoccupation majeure pour les programmes nationaux antituberculeux. Cela explique les objectifs de dépistage de 70 % et du taux de guérison de 85 %. Pour la TB multirésistante, les inquiétudes sont plus importantes [17].

Engohang et al., ont rapporté un taux de succès thérapeutique et de perdus de vue respectivement de 54% et 37% au CAT de Nkembo en 2006 [3]. Dans notre cohorte le taux de guérison et de perdus de vue était respectivement de 66,7% et 11,2%. Dhakulkar et al., ont rapporté un taux de succès thérapeutique de 62% en Inde. Bakayoko et al., ont rapporté un taux de succès thérapeutique de 91,3% en Côte d'Ivoire [8]. Bruzadelli et al., ont rapporté un taux de succès thérapeutique au Brésil 73,9% [18]. A la forme classique de supervision directe, le PNLT a opté pour une supervision tutorial. En effet, dans le meilleur des schémas, le patient est accompagné par un proche, dit tuteur, jusqu'à la guérison. Cette méthode loin d'avoir montré ses limites nécessite d'être poursuivi et amélioré. Chez les enfants et les adolescents, l'adhérence au traitement dépend des parents ou tuteurs légaux qui devraient être sensibilisé et éduqué. Cependant les difficultés organisationnelles du PNLT liées à l'insuffisance des ressources humaines, mènent quasiment à l'absence de sensibilité, d'éducation de communication de masse sur cette maladie. Ce défaut de communication expliquerait les méconnaissances des populations sur cette maladie grave et sa curabilité, qui ont pour corollaire le manque d'adhésion au traitement [4]. Cette étude présente certaines limites, inhérente à toute étude rétrospective. Les résultats des radiographies du thorax n'étaient toujours pas disponibles dans les dossiers. Les effets secondaires liés au traitement de secondaire ligne n'était pas souvent

renseigner dans le dossier. Nonobstant ces limites cette étude présente quelques points forts. L'étude a été réalisée dans le premier centre antituberculeux du pays, qui est le centre de référence, les tests génotypiques (culture, LPA de première et de seconde ligne) ont été réalisés dans un centre de référence. Bien que cette étude a été réalisée dans le centre de référence, la généralisation des résultats au reste du pays ou même à la capitale doit être faite avec prudence.

CONCLUSION

La fréquence élevée de la tuberculose multirésistance primaire chez les enfants et les adolescents est le reflet d'une circulation importante du *Mycobacterium tuberculosis* dans la communauté. Ceci doit imposer la mise en œuvre des stratégies de lutte efficace pour la recherche des cas et des contacts afin de prévenir la contamination dans la communauté.

Remerciements

Nous remercions tous les médecins au centre antituberculeux de Nkembo en charge des patients atteints de tuberculose pharmaco-résistante et le centre de recherche médicale de Lambaréné pour la réalisation des tests génotypiques des patients atteints de tuberculose pharmaco-résistante.

CONFLIT D'INTERETS

Aucun.

REFERENCES

1. OMS. Profil de la tuberculose au Gabon. Geneva: OMS; 2021. https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?inputs.Entity_type=%22country%22&lan=%22FR%22&iso2=%22GA%22 (consulté la 27/08/2023)
2. Flamen A, Belard S, Kokou C, Jansen S, Grobusch MP. *Infection* 2014; 42: 161 – 4.
3. Engohang Alloghe E, Toung Mve M, Ramarojoana S, Iba Ba j, Nkoghe D. Epidémiologie de la tuberculose infantile au centre antituberculeux de Libreville de 1997- 2001. *Med Trop* 2006 ; 469 – 71.
4. Toung Mve M, Bisvigou U, Diop Barry N.C, Ella Ondo C, Nkoghe D. les causes d'abandon et les motivations d'une reprise de traitement au Centre antituberculeux de Libreville (Gabon). *Cahier Santé* 2010 ; 20 : 31 – 4.
5. Belard S, Remppis J, Bootsma S, Janssen S, Kombila DU, O. Beyeme Justin et al. Tuberculosis Treatment Outcome and Drug Resistance in Lambaréné, Gabon: A Prospective Cohort Study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 95 (2), 2016, pp. 472-480.
6. Ahui B.J.-M, Horo K, Bakayoko AS, Kouassi A.B, Anon J.C, Brou-Gode V.C. Evaluation du traitement de la tuberculose multirésistante en Côte -d'Ivoire de 2008 à 2010. *Rev Pneumol Clin* 2013 ; 69 : 315 – 9.
7. Hamzaoui A. La tuberculose de l'enfant. *Rev Pneumol Clin* 2015 ; 71 : 168 – 80.
8. Bakayoko -Yeo-Tenena AS, Samake K, Kone Z, Daix AT, Coulibaly G, Schwoebel V et al., tuberculose multirésistante de l'enfant et l'adolescent en Côte d'Ivoire. *Rev Mal Respir* 2017 ; 34 ; A221 – 2.
9. Programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT). *Guide Technique de prise en charge de la tuberculose pharmaco-résistante au Gabon*. 1^{re} Edition, Révision Novembre 2019. 153p.
10. Sacks D. *Paediatr Child Health* 2003; 8(9): 578.
11. OMS. Définitions et cadre de notification pour la tuberculose – Révision 2013 (Mise à jour décembre 2014). WHO/HTM/TB/2013.2.
12. Jenkins HE, Yuen CM. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018; 22(5): 3 – 6.
13. Veziris N, Robert J. Résistance aux antituberculeux thérapeutique. *Med Sci* 2010 ; 26 : 976 – 80.
14. Boulahbal F, Chaulet P. La tuberculose en Afrique, épidémiologie et mesures de lutte. *Med Trop* 2004 ; 64 : 224 – 8.

15. Kombila DU, Moussavou-Kombila JB, Grobusch MP, Lell B. Clinical and laboratory features of tuberculosis within a hospital population in Libreville, Gabon. *Infection* 2013; 41:737-9.
16. Dhakulkar S, Das M, Sutar N, Oswal V, Shah D, Ravi S, et al. (2021) Treatment outcomes of children and adolescents receiving drug-resistant TB treatment in a routine TB programme, Mumbai, India. *PLoS ONE* 2021; 16(2): e0246639. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246639>
17. Horo K, Aka-Danguy E, Kouassi Boko A, N'gom A.S, Gode C.V, Ahui Brou J.M et al. Tuberculose multirésistante: à propos de 81 patients suivis dans le service de pneumologie en Côte d'Ivoire. *Rev Pneumol Clin* 2011 ; 67 : 82 - 8.
18. Bruzadelli Paulino da Costa F, Zamboni Berra T, Garcia de Almeida Ballesterio J, Bartholomay Oliveira P, Maria Pelissari D, Mathias Alves Y, et al. Treatment of drug resistant tuberculosis in children and adolescents in Brazil. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 2023; 33:100388.