

## Les cas de retraitement de la tuberculose observés à l'unité de Pneumologie au CHU Mahajanga, Madagascar (2008-2011)

### *Retreatment tuberculosis cases observed in Pulmonology Unit at the CHU Mahajanga, Madagascar (2008-2011)*

M. Tiaray (1)\*, J. Rajoarifetra (2), K. Ravahatra (1), B. Ramaro (3),  
R.N. Raharimanana (3), A. Ralison (3)

(1) Service de Pneumologie, CHU Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo, Madagascar

(2) Service de Médecine, CHU Morafeno, Toamasina, Madagascar

(3) Service de Pneumologie, CHU Androva, Mahajanga, Madagascar

#### Résumé

**Introduction.** La tuberculose reste encore un problème majeur de santé publique à Madagascar. Malgré l'application par le Programme National de Lutte contre la Tuberculose à Madagascar du traitement directement observé, des patients restent ou redeviennent tuberculeux. Ces patients sont fortement suspects de développer une tuberculose multirésistante (TB-MR).

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de quatre ans (01/01/08 - 31/12/11) et avait pour objectif de rapporter les aspects épidémiocliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs afin d'améliorer la prise en charge des cas de retraitement de la tuberculose à l'unité de Pneumo-Phthisiologie au CHU Mahajanga, Madagascar.

**Résultats.** Durant cette période, les retraitements représentaient 6,67% des tuberculoses notifiées. L'âge moyen était de 46,04 ans  $\pm$  1,89 (20-78), et le sex-ratio de 3. Une notion de contagion tuberculeuse 36,54% a été retrouvée dans 36,54% des cas et 59,62% étaient éthylo-tabagiques. Les TPM+ représentaient 96,16% (n=50/52) des cas de retraitement avec 70% (n=35/50) de rechute, 16% (n=8/50) de reprise et 14% (n=7/50) d'échec. Les TB-MR représentent 0,64% des tuberculoses notifiées, 9,62% des retraitements et 17,86% des cultures positives. Les anomalies radiologiques étaient dominées par les images cavitaires. Le délai diagnostique était de 3,92 mois. Tous les patients étaient séronégatifs au VIH. Le traitement avec 2SEHRZ/6EHRZ avait permis d'obtenir une guérison à 69,23%. Le taux de décès était de 3,85%, et d'abandon de 5,77%.

**Conclusion.** Un traitement précoce, bien conduit permet d'améliorer la prise en charge et d'éviter l'émergence des tuberculoses multirésistantes.

**Mots-clés :** tuberculose, retraitement, multirésistance, Mahajanga, Madagascar

#### Abstract

**Introduction.** Tuberculosis is a public health problem in Madagascar. In spite of implementation by the National Program against tuberculosis in Madagascar of Directly Observed Treatment Short Course strategy, there are patients who remain or become again with tuberculosis. They are more suspect to develop multidrug resistance.

**Patients and methods.** This study is retrospective, spreading for 4 years (01/01/08 - 31/12/11) and get goal to report epidemiological, clinical, paraclinical, therapy and evolution aspects of retreatment cases carried out in the Pulmonology Unit of CHU Mahajanga, Madagascar in order to improve management of tuberculosis.

**Results.** During this period, the retreatment cases are 6.67% of notified tuberculosis. The median age was 46.04 years  $\pm$  1.89 (range: 20-78), and sex-ratio 3. History of contact with tuberculosis patient was found in 36.54% and 59.62% were alcoholic and smokers. The clinical signs weren't different of the usual features of tuberculosis. Smear-positive tuberculosis was 96.16% with 70% (n=35/50) relapse, 16% (n=8/50) treatment after default and 14% (n=7/50) treatment after failure. Multidrug resistant were 0.64% of notified tuberculosis, 9.62% of retreatment and 17.86% of culture-positive. The Chest X-ray found cavitary disease in 57.68%. The diagnosis was late 3.92 months. All of them are HIV seronegative. The treatment with 2SEHRZ/6EHRZ can afford us to obtain 69.23% cured. The death-rate was 3.85%.

**Conclusion.** Early treatment and well manage allows us to improve management of tuberculosis and to avoid the emergence of multidrug-resistant.

**Key words:** tuberculosis, retreatment, multidrug resistant, Mahajanga, Madagascar

## Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse due au *Mycobacterium tuberculosis*. Elle reste encore un problème de santé publique à Madagascar. Malgré l'application par le Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) à Madagascar du traitement directement observé (TDO), des patients restent ou redeviennent tuberculeux. Ces patients sont fortement suspects de développer une tuberculose multirésistante TB-MR. Cette étude concernant les cas de retraitement de la tuberculose observés à l'Unité de Pneumo-Phtisiologie du CHU Mahajanga a pour objectif de rapporter leurs aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs afin d'apporter des arguments dans l'optimisation de la prise en charge des patients tuberculeux.

## Patients et méthodes

C'est une étude rétrospective des patients tuberculeux hospitalisés, notifiés et en retraitement quelle que soit la forme de la tuberculose à l'unité de Pneumo-Phtisiologie du CHU Mahajanga, sur une période de quatre ans allant du 01 janvier 2008 au 31 décembre 2011. Les patients en retraitement sont des patients ayant fait une rechute ou reprise évolutive d'une tuberculose ancienne, ou un échec de traitement. On parle de rechute pour les malades traités antérieurement pour une tuberculose active, « déclarés guéris » en fin de traitement et chez lesquels on trouve « une bacilloscopie positive » ; de reprise évolutive pour les malades « perdus de vue pendant 2 mois et plus » et qui reviennent avec une expectoration positive à l'examen des crachats sur un échantillon et d'échec au traitement pour les malades « positifs à l'examen bacilloscopique des crachats » à la fin du 5ème mois de traitement ou à n'importe quel moment entre la fin du 5ème mois et la date de fin du traitement.

Les données ont été recueillies à partir des registres d'hospitalisation, registres de la tuberculose et des fiches de traitements de ce centre de diagnostic et de traitement (CDT).

Tous les patients hospitalisés, enregistrés et en retraitement de la tuberculose pendant la période d'étude que ce soit tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+) ou à microscopie négative (TPM-) ou tuberculose extrapulmonaire (TEP) ont été inclus. Par contre, ceux notifiés comme nouveaux cas et les retraitements non enregistrés et/ou non hospitalisés dans

cette unité n'ont pas été inclus. Selon la Politique Nationale de Lutte la Tuberculose à Madagascar, le régime de retraitement de 8 mois est constitué de 2 mois d'association streptomycine (S), éthambutol (E), isoniazide (H), rifampicine (R) et pyrazinamide (Z) suivi de 6 mois d'association EHRZ.

Les paramètres étudiés étaient les données épidémiocliniques, biologiques, anatomopathologiques des pièces de biopsies tissulaires, microbiologiques et d'imageries.

## Résultats

Durant cette période, 52 cas ont été notifiés, ceux qui représentaient 6,67% (n=52/780) de tous cas de tuberculose déclarée. Les TPM+ représentaient 96,16% (n=50/52) des cas de retraitement avec 70% (n=35/50) de rechute, 16% (n=8/50) de reprise et 14% (n=7/50) d'échec. Les deux autres (un cas de TPM- et un cas de pleurésie tuberculeuse) étaient une reprise.

L'âge moyen des patients était de  $46,04 \pm 1,89$  ans (extrêmes de 20 ans et 78 ans) et le sex-ratio (H/F) de 3. Une notion de contagé tuberculeux était précisée chez 36,54% (n=19/52). Soixante-deux pourcent (n=32/52) résidaient à Mahajanga I. L'éthylisme avait été retrouvé dans 63,46% (n=33/52) des cas et le tabagisme dans 59,62% (n=31/52) des cas. Des comorbidités ont été retrouvées chez 16 (30,77%) patients. Elles étaient constituées par l'insuffisance rénale et diabète chacun dans 7,69% (n=4/52) des cas, d'une épilepsie et cardiopathie chacune dans 3,85% (n=2/52) des cas, et d'asthme, HTA, psychose et goutte chacun dans 1,92% (n=1/52) des cas. Le délai moyen du diagnostic était de  $3,92 \pm 0,48$  mois. Les signes cliniques étaient regroupés dans le tableau 1.

Tableau 1. Répartition des patients selon les signes cliniques observés (n=52).

Signes cliniques	Nombre	%
Toux	37	71,15
Râles crépitent	17	32,69
Dyspnée	11	21,15
Hémoptysie	8	15,38
Fièvre	5	9,62
Douleur thoracique	4	7,69

Concernant les formes cliniques, une TPM+ représentaient 96,16% des cas (n=50), et un cas de chaque pour la TPM- et la tuberculose pleurale. Sur les 52 patients, 35 avaient pu bénéficier d'une culture sur milieu de Löwenstein-Jensen des crachats. Elle s'était révélée positive avec *Mycobacterium tuberculosis* chez 28 (53,85%) patients. Les TB-MR représentaient 17,86% des cultures positives (n=5/28) (Fig. 1), 9,62% (n=5/52) des retraitements et 0,64% (n=5/780) des tuberculoses notifiées.

Tous les patients (n=52) avaient une sérologie VIH négative. L'hémogramme avait montré une anémie chez 44,23% (n=23/52), une hyperleucocytose à polynucléose neutrophile chez 34,62% (n=19/52) et une thrombopénie chez 5,77% (n=3/52) des patients. Les anomalies radiologiques relevées étaient rapportées dans le tableau 2.

**Tableau 2.** Répartition des patients selon les images radiologiques pulmonaires (n=52).

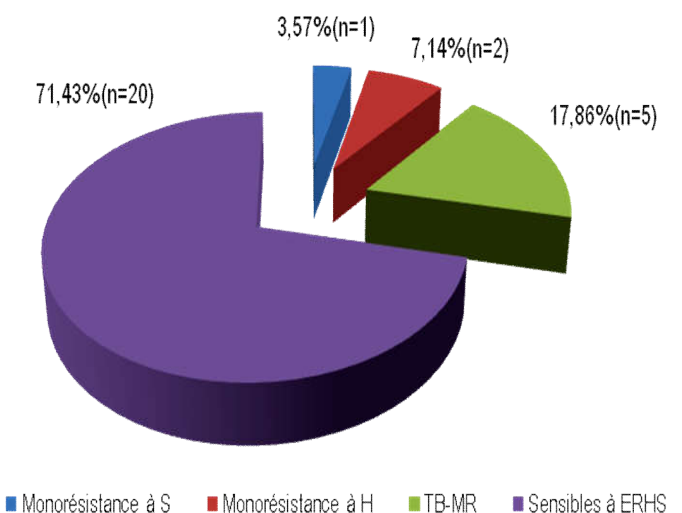
Anomalies radiologiques	Nombre	%
Cavernes uniques ou multiples	28	55,76
Opacités infiltratives ou hétérogènes ou homogènes	28	55,76
Déviations trachéales	5	9,62
Miliaire	3	5,77
Hydropneumothorax	2	3,85
Epanchement pleural liquidien	1	1,92
Niveau hydro-aérique	1	1,92

**Tableau 3.** Répartition des patients selon leur devenir (n=52).

Devenir	Catégories des malades en retraitement			Total (%)
	Rechute (%)	Reprise (%)	Echec (%)	
Guéri	27 (51,92)	5 (9,61)	4 (7,69)	36 (69,23)
Transfert	3 (5,76)	3 (5,76)	0 (0)	6 (11,53)
Abandon	2 (3,84)	1 (1,92)	0 (0)	3 (5,76)
Décès	2 (3,84)	0 (0)	0 (0)	2 (3,84)
Echec	2 (3,84)	0 (0)	3 (5,76)	5 (9,61)
<b>Total</b>	<b>36 (69,23)</b>	<b>9 (17,30)</b>	<b>7 (13,46)</b>	<b>52 (100)</b>

Le régime thérapeutique de 8 mois pour les retraitements a été utilisé pour 47 patients (90,38%). Chez ces patients, l'évolution a été marquée par une amélioration clinique dans 78,85% des cas, un état stationnaire dans 19,23% des cas et une aggravation dans 1,92% des cas. Deux cas d'effets indésirables à la streptomycine ont été notés à type de vomissements et de trouble vestibulaire disparaissant après arrêt de ce médicament.

Le devenir des patients par catégorie est représenté dans les tableaux 3. Concernant le devenir des 5 patients (9,62%) présentant une TB-MR, quatre (80%) étaient décédés respectivement à 3 mois, 4 mois, 8 mois et 14 mois après le diagnostic de la TB-MR sans avoir reçu des antituberculeux. Un seul patient avait pu bénéficier d'un traitement antituberculeux de deuxième ligne.



**Figure 1.** Répartition des patients ayant une culture positive selon les résultats de l'antibiogramme (n=28).

## Discussion

Les cas de retraitement toutes formes confondues représentent 6,67% des cas notifiés à l'unité. Les retraitements de TPM+ représentent 9,73% des TPM+ notifiées. Ces taux sont inférieurs par rapport à ceux relevés par Raharimanana, *et al.* [1] qui a retrouvé dans la même unité un taux plus élevé à 9% pour le retraitement toutes formes confondues et 14% pour les retraitements TPM+ de 2003 à 2007 ; ainsi que par d'autres auteurs africains comme Umbeyi, *et al.* [2] retrouvaient un taux de 25% et ceux de Joseph, *et al.* [3] de 53,06%.

La moyenne d'âge de nos patients (46,04 ±1,89 ans) était plus élevée par rapport aux autres études [4,5]. Une prédominance masculine dans la population tuberculeuse est aussi notée dans notre série, cette constatation pourrait être en relation avec le mode de vie tel l'éthylotabagisme. Nos patients avaient des conditions socio-économiques basses. Cette situation est aussi remarquée par l'équipe de Horo, *et al.* [6] en Côte d'Ivoire et de Singla, *et al.* [7] en Inde. Les comorbidités signalées dans la littérature mise à part l'infection au VIH sont aussi relevées dans notre série [6,8]. Le délai moyen du diagnostic est long comme dans tout pays à faible revenu. Les signes cliniques constatés dans notre étude concordent avec ceux de la littérature [9-11].

La prédominance des TPM+ est classique et il est exceptionnel de faire un retraitement d'une TPM- et d'une TEP sans preuve histologique. Les anomalies biologiques non spécifiques de la tuberculose relevées dans notre série rejoignent celles mentionnées dans la littérature [12].

Parmi ceux qui ont bénéficié d'une culture des crachats, la culture s'est révélée positive chez 53,85% des patients avec *Mycobacterium tuberculosis*. Ce qui rejoint à la constatation des autres études [2,6,11,13-15]. Le taux de sensibilité aux antituberculeux essentiels de nos patients (71,43%) était meilleur par rapport à celui des autres séries [2,5,15]. La TB-MR représentait 17,86% des cultures positives. D'autres auteurs ont constaté un chiffre moindre de 16,4% pour Joseph, *et al.* [3], 14,3% pour Singla, *et al.* [7] et 11% pour Chevalier, *et al.* [15].

Les aspects radiologiques relevés chez nos patients corroborent avec ceux mentionnés dans la littérature concernant la tuberculose [7,16]. Les rechutes prédominent dans notre série avec 69,23% par rapport aux autres catégories. Ce taux est supérieur par rapport à celui de Horo, *et al.* [13]. Ces rechutes nous posent

encore la question si c'est une réactivation endogène ou une réinfection exogène et selon cet auteur africain, l'éclosion des rechutes tuberculeuses relèverait soit d'une nouvelle infection soit d'une réactivation de bacilles tuberculeux sensibles au traitement antérieur sans pouvoir préciser la part de l'un ou de l'autre [13]. Avec le régime de retraitement, nous avons obtenu un bon résultat par rapport aux autres auteurs [17] mais le taux d'abandon à 5,77% qui paraît faible risquerait toujours de faire éclore des TB-MR chez ces cas de retraitement. Pour ceux qui ont montré une évolution stationnaire et/ou une aggravation clinique, ces patients présenteraient le profil « échec thérapeutique » qui est presque synonyme de TB-MR car probablement ils ont hébergé des bacilles multirésistants [13].

## Conclusion

Les patients en retraitement constituent un part non négligeable dans la prise en charge de la tuberculose. Le taux de guérison est moins satisfaisant chez cette catégorie de malades. Le risque de développer une TB-MR pose un grand problème dans cette situation car elle est associée à une mortalité importante. Il faut impérativement améliorer l'accessibilité au traitement antituberculeux de deuxième ligne à Madagascar

## Références

1. Raharimanana RN, Ravolonarisoa ZJ, Ralison F, *et al.* Evolution et prise en charge de la tuberculose à l'unité de pneumo-phtisiologie du CHU Mahajanga. *Rev e-santé* 2010; 1: 42-8.
2. Umubeyi AN, Rigouts L, Zisis G, *et al.* Résistance primaire et acquise aux antituberculeux des souches de *Mycobacterium tuberculosis* isolées au Rwanda. *Med Trop* 2007; 67: 149-53.
3. Joseph BV, Soman S, Radhakrishnan I, *et al.* Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from tuberculosis patients in Kerala, India. *Int J Tuberc Dis* 2009; 13(4): 494-9.
4. Philippine Nationwide Tuberculosis Drug Resistance Survey Team. Nationwide Drug resistance Survey of Tuberculosis in the Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(4): 500-7.
5. Sangare L, Diande S, Badoum G, *et al.* Résistance aux antituberculeux chez les cas de tuberculose pulmonaire nouveaux ou traités antérieurement au Burkina Faso. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14(11): 1424-9.
6. Horo K, Aka-Danguy E, Kouassi Ba, *et al.* Tuberculose multirésistante : à propos de 81 patients suivis dans un service de pneumologie en Côte d'Ivoire. *Rev Pneumol Clin* 2011; 67: 82-8.
7. Singla R, Srinath D, Gupta S, *et al.* Risk factors for new pulmonary tuberculosis patients failing treatment under the revised national tuberculosis control programme, India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(4): 521-6.
8. Marti F, Bregenzler B. Les manifestations extrapulmonaires de la tuberculose. *Forum Med Suisse* 2010; 10(15): 226-70.
9. Service de la Lutte Contre la Tuberculose et la Lèpre. Manuel de Programme National Tuberculose à Madagascar: 4<sup>e</sup> édition, 2009.

M. Tiaray *et al.*

10. Williams G, Alarcon E, Jittimane S, *et al.* Best practice for the case of patients with tuberculosis: a guide for low-incomes countries. Paris: UICTMR, 2007: 87p.
11. Becerra MC, Freeman J, Bayona J, *et al.* Utilisation de l'échec au traitement lors de programmes DOTS efficaces pour identifier les patients atteints de tuberculose multirésistante. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(2): 108-14.
12. Racil H, Ben AJ, Mami M, *et al.* Facteurs prédictifs des récives de tuberculose pulmonaire en Tunisie : une étude rétrospective. *Rev Mal Respir* 2012; 29: 412-8.
13. Horo K, Koffi NB, Kouassi BA, *et al.* Le retraitement antituberculeux en cas d'échec au régime de catégorie I. *Rev Mal Respir* 2010; 27: 1055-61.
14. Ouedraogo M, Ouedraogo SM, Coulibaly G, *et al.* Tuberculose à bacilles multirésistants en zone de forte prévalence : à propos de huit cas. *Méd Afr Noire* 1999; 46 (8/9): 402-5.
15. Chevalier B, Margery J, Sane M, *et al.* Épidémiologie de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux à l'hôpital principal de Dakar. Étude rétrospective sur quatre ans (2000-2003). *Rev Pneumol Clin* 2010; 66: 266-71.
16. Domoua K, Daix T, Coulibaly G, *et al.* Rechute de la tuberculose pulmonaire bacillifère dans le contexte de la co-infection tuberculose-VIH à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Bull Soc Pathol Exot* 2005; 98(2): 87-8.
17. Harries AD, Nyirenda TE, Kemp JR, *et al.* Prise en charge et résultats dans les échecs de traitement de la tuberculose dans les conditions de routine du programme au Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(11): 1040-4.