



EVALUATION DE LA RESISTANCE DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* A LA RIFAMPICINE DANS LA REGION DE ZINDER, NIGER

YAHAYA Mahamane Lawali¹, ABDOULAYE Ousmane², LAWAN Ousmane¹, HAROUNA AMADOU Mahaman Laouali³, AMADOU Oumarou³, AHAMADOU Biraïma⁴, ISSA Moussa⁵, HAROUNA MAGAGI Lawanou⁶, OUÉDRAOGO Abdoul-Salam⁷, MAMADOU Saidou⁸

1. Service de Biologie Médicale, Hôpital National de Zinder, Niger.
2. Service de Biologie Médicale, Hôpital Régional de Maradi, Faculté des Sciences de la Santé de l'Université de Maradi, Niger.
3. Service des maladies contagieuses, Hôpital Régional de Maradi, Faculté des Sciences de la Santé de l'Université de Maradi, Niger.
4. Service de Médecine Interne, Hôpital Régional de Maradi, Faculté des Sciences de la Santé de l'Université de Maradi, Niger.
5. Service de Biologie Médicale, Hôpital Régional de Maradi
6. Direction des Laboratoires de Santé, Ministère de la Santé Publique, Niger.
7. Laboratoire de Bactériologie virologie, CHU Souro Sanou, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.
8. Faculté de Sciences de la Santé, Laboratoire de Bactériologie virologie, Université Abdou Moumouni de Niamey.

Auteur correspondant : Dr ABDOULAYE Ousmane, Université Dan Dicko DanKoulodo, BP : 465, Maradi, Niger.
Email : ousmaneabdoulaye2010@yahoo.com . Tél : +227 96354580

RESUME

Introduction : L'émergence de la résistance aux antituberculeux constitue les défis actuels de la lutte contre la tuberculose. Le Niger n'est pas en reste de la tuberculose multirésistante avec 2,6% chez les nouveaux cas en 2016.

Objectif : L'objectif de notre travail était d'évaluer la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* à la rifampicine dans la région de Zinder.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive qui a duré 5 ans de septembre 2014 à septembre 2018. Au total 225 échantillons ont été collectés et traités. Le test GeneXpert MTB/RIF a été effectué sur les mêmes échantillons pour détecter simultanément la présence de *Mycobacterium tuberculosis* et la résistance à la rifampicine.

Résultats : Sur l'ensemble de la population à l'étude, la résistance à la rifampicine a été retrouvée chez 14 patients soit 6,2%. La tranche d'âge la plus touchée était celle de 20 à 40 ans avec un sexe-ratio (M/F) de 3,5. L'âge médian était de 38 ans avec des extrêmes de 26 mois et de 80 ans. La fréquence de la résistance à la rifampicine parmi les malades de la tuberculose était de 13%. La résistance primaire a été évaluée à 1% et la résistance secondaire à 12% parmi les 110 patients MTB positifs. La co-infection TB/VIH était de 5,8%.

Conclusion : la résistance aux antituberculeux est une réalité au Niger. Des mesures idoines s'imposent à tous les niveaux de la lutte antituberculeuse pour éviter l'échec du traitement antituberculeux et la propagation des souches résistantes.

Mots clés : Tuberculose (TB), GeneXpert, Résistance aux antituberculeux, Zinder, Niger.

SUMMARY

Evaluation of resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to rifampicin in the Zinder region, Niger

Introduction: The emergence of anti-tuberculosis drug resistance is the current challenge in the fight against tuberculosis. Niger is not left out of multi-resistant tuberculosis with 2.6% in new cases in 2016.

Objective: The objective of our work was to evaluate the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to rifampicin in the Zinder region.

Methodology: This was a descriptive prospective cross-sectional study that lasted 5 years from September 2014 to September 2018. A total of 225 samples were collected and processed. The GeneXpert MTB / RIF test was performed on the same samples to simultaneously detect the presence of *Mycobacterium tuberculosis* and resistance to rifampicin.

Results: Overall rifampicin resistance was found in 14 patients, or 6.2% of the total population studied. The most affected age group was 20 to 40 years old with a sex ratio (M / F) of 3.5. The median age was 38 with extremes of 26 months and 80 years. The frequency of rifampicin resistance among tuberculosis patients was 13%. Primary resistance was evaluated at 1% and secondary resistance at 12% among the 110 MTB positive patients. TB / HIV co-infection was 5.8%.

Conclusion: Anti-tuberculosis drug resistance is a reality in Niger. Appropriate measures are needed at all levels of TB control to prevent the failure of TB treatment and the spread of resistant strains.

Key words: Tuberculosis (TB), GeneXpert, Tuberculosis drug resistance, Zinder, 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.

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. La co-infection TB /VIH était de 12% [3].

Cette résistance, qui est indicatrice de la propagation de bacilles multirésistants, constitue une menace qui compromet potentiellement la lutte antituberculeuse. Fort de ce constat, le Programme National de lutte contre la tuberculose (PNLT) a intégré la lutte contre la TB-MR dans ses activités prioritaires. Il encourage l'utilisation du GeneXpert pour le diagnostic chez des groupes cibles à risque de tuberculose à bacilles résistants.

A Zinder, comme à Niamey, très peu d'études ont été consacrés à cette forme grave de la maladie. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à évaluer la proportion de la résistance à la rifampicine des mycobactéries du Complexe *tuberculosis* chez les malades de tuberculose dans la région de Zinder.

METHODOLOGIE

Nous avons mené une étude transversale à visée descriptive qui a duré 5 ans de septembre 2014 à septembre 2018 au laboratoire de biologie de l'Hôpital National de Zinder (HNZ) qui a servi de cadre pour la collecte et le traitement des échantillons.

La population d'étude était constituée des cas suspects de résistance à la rifampicine chez un tuberculeux pulmonaire à microscopie positive (TPM+) connu ou chez un sujet contact tuberculeux rifampicine résistante (TB-RR) connu et chez les patients à forte suspicion clinique ayant un examen microscopique négatif. Tous les patients inclus ont bénéficié d'un test GeneXpert MTB/RIF. Les données recueillies ont été traitées et analysées à l'aide du logiciel Sphinx plus² (v5)

RESULTATS

La population étudiée était constituée de 225 patients avec un sex- ratio (M/F) était de 3,5. L'âge médian était de 38 ans avec des extrêmes de 26 mois et de 80 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 20 à 40 ans soit 46,7% (Figure 1).

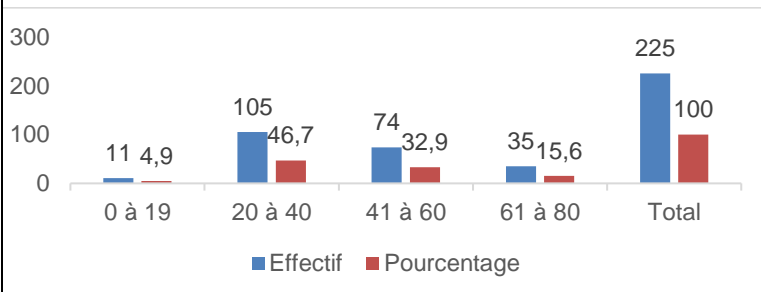


Figure 1 : Répartition par tranche d'âge de la population d'étude.

Selon le statut sérologique du VIH, sur 225 patients, seuls 72 patients (32%) avaient un statut sérologique connu et documenté et 13 patients (5,8 %) (IC_{95%} 2,7 – 8,8) étaient séropositifs.

Les résultats du GeneXpert :

Sur les 225 patients qui ont fait l'objet du GeneXpert, 115 soit 51,1% ont été négatifs (MTB-). Le GeneXpert a confirmé un résultat de détection de MTB+/RIF- chez 96 patients soit 42,7%. La résistance à la rifampicine a été retrouvée chez 14 patients. Ces différents résultats sont présentés dans la figure 2.

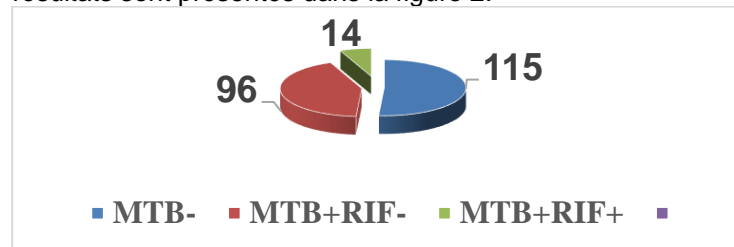


Figure 2 : Distribution des résultats du GeneXpert

Détection de la résistance à la rifampicine :

La résistance à la rifampicine a été recherchée en même temps que la détection des MCT chez les 225 patients. Elle a été retrouvée chez 14 patients parmi les 110 MTB détectés. Elle était de 13% (tableau I).

Tableau I : Répartition de la résistance à la rifampicine chez les MTB+

	Effectif	Pourcentage
MTB+RIF-	96	87 %
TB+RIF+	14	13 %
Total	110	100,00%

La Fréquence de la résistance primaire à la rifampicine :

Sur les 110 patients confirmés tuberculeux par le GeneXpert, 1 seul cas n'avait jamais été traité par les antituberculeux c'est-à-dire soumis au dépistage. Ce seul cas est un sujet contact TB-RR connu.

La Fréquence de la résistance secondaire à la rifampicine :

Parmi ces 110 patients, nous avons détecté 13 cas de tuberculose à bacilles résistants à la rifampicine.

Répartition de la résistance selon le statut VIH :

Parmi les 14 patients, un seul était séropositif au VIH (7,1%). Les 13 autres étaient séronégatifs.

DISCUSSION

Nous avons réalisé une enquête transversale rétrospective et prospective.

Dans notre étude, le sex- ratio (M/F) était de 3,5. Cette prédominance masculine serait entre autres raisons liée au contexte socio-culturel et économique du Niger. Des observations similaires ont été rapportées par : Ouédraogo *et al* au Burkina Faso [4], Rakotoson *et al* à Madagascar [5]. L'âge médian était de 38 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 20 à 40 ans soit 46,7%. Nos résultats pourraient s'expliquer par le fait que la population Nigérienne est à majorité jeune. Les moins de 15 ans représentent 51,7% de la population totale [6]. Dans notre population d'étude, 13 patients étaient séropositifs au VIH. Au Niger le PNLT estime la co-infection TB /VIH était de 14% [3]. Nos résultats sont comparables à ceux rapportés par Ouédraogo *et al* qui avaient retrouvé une prévalence de 7,7% dans une étude similaire menée à Bobo-Dioulasso, au Burkina-Faso [4].

Dans notre série le taux de détection du *Mycobacterium tuberculosis* était de 48,9% (129/225). Diop *et al*, dans leur étude sur l'utilisation du test GeneXpert pour le diagnostic de la tuberculose au service des maladies infectieuses du CHNU de FANN/Sénégal, avaient retrouvé une fréquence de 73,40% [8]. En Chine, Tang *et al* avaient signalés un taux positif de 36,6% au cours de l'évaluation de GeneXpert pour la détection de MCT [9]. En République Démocratique du Congo, précisément à Bukavu, c'est un taux de 15,9% qu'avait rapporté l'équipe de David Lupande *et al*, lors d'une étude sur le

GeneXpert MTB/RIF dans le dépistage de la tuberculose pulmonaire [10].

La résistance à la rifampicine a été recherchée en même temps que la détection des MCT chez les 225 patients. Elle a été retrouvée chez 14 patients parmi les 110 MTB détectés. Dans notre région, nous avons constaté, par le biais de cette étude, une proportion non négligeable de monorésistance pour la rifampicine avec un taux de 13%. Cette fréquence semble significativement plus élevée que celles trouvées dans d'autres études et dépasse l'estimation de l'OMS qui est de 10% [2]. Des taux plus faibles ont été observés au Madagascar (2,17%) [11], en Arabie Saoudite (4%) [7], 5,7% en Ethiopie [12], en Zambie (5,9%) [13], et en Côte d'Ivoire (11,1%) [14]. Des taux de résistance à la rifampicine supérieurs à 13% ont été rapportés en République Démocratique du Congo (20,8%) [10], au Ghana (14,4%) [15] et au Nigeria dans le delta du Niger (13,3%) [16]. Cette monorésistance pour la rifampicine constitue la première étape vers l'apparition d'une tuberculose multirésistante et un facteur important d'échec thérapeutique surtout pour le traitement de première ligne.

Dans notre étude, 1% (1/110) de résistance primaire était observé. Cette proportion est en dessous du seuil critique fixé par l'OMS à 10% [2]. Des fréquences élevées ont été rapportées au Burkina Faso par Millogo (14,3%) [17], au Tchad par Ossoga *et al* (5,2%) [18] et en Ethiopie par Hamusse *et al* (2,4%) [19]. Ces résultats pourraient expliquer la variabilité géographique des distributions des résistances aux médicaments antituberculeux.

Ce taux faible observé serait probablement lié à une insuffisance dans le dépistage de la résistance primaire.

La résistance secondaire observée dans notre étude était de 12% (13/110). Cette proportion est en deçà du taux de résistance secondaire observé par Millogo au Burkina en 2016 qui était de 73,9% [17]. En Ethiopie Hamusse *et al* avait signalé une résistance secondaire de 14,3% [19]. En outre, il est bien noté que dans les pays où le traitement de courte durée à base de la rifampicine avait été en vigueur pendant longtemps comme le Niger, le Burkina Faso, l'Ethiopie, la résistance secondaire s'est considérablement développée.

Par ailleurs la mauvaise observance du traitement antituberculeux peut être aussi à l'origine de cette résistance secondaire.

Dans notre série, un seul patient tuberculeux présentant une résistance à la Rifampicine (1/14) était positif au VIH soit 7,1%. Des taux plus élevés étaient rapportés par Anon et al en Côte d'Ivoire et Mesfin et al en Ethiopie respectivement de 16,1% et 56,6% [14, 20].

CONCLUSION

Au terme de cette étude réalisée dans la région de Zinder, nous avons obtenu une proportion de résistance à la rifampicine de 13%. La résistance primaire était de 1% et la résistance secondaire de 12%. Cette situation est indicatrice d'une mauvaise utilisation présente ou passée des antituberculeux. Cette étude souligne l'utilité de la culture afin d'identifier les mycobactéries et déterminer leur profil antibiotypique. Aussi, des mesures idoines doivent être prises à tous les niveaux de la lutte antituberculeuse pour éviter l'échec du traitement antituberculeux et la propagation des souches résistantes.

REFERENCES 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. Consulté le 13/08/2018.
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. Rakotoson JL, Raherimandimby H, Rajaoarifetra J, Zafimahita A, Rakotoson L, Raharimbohitra L, Raholiarisoa L, Solofomalala GD, Raharijaona M, Rharimanana R, Ralison A. GeneXpert MTB/RIF dans un pays à faible revenu: expérience du service de Pneumo-phtisiologie du CHU de Fianarantsoa, Madagascar. Revue médicale de Madagascar. 2013 ; 3(3): 314-317.
6. Institut National de la Statistique-Niger, Etat et structure de la population du Niger en 2012, 54p.
7. Elhassan MM, Hemeg HA, Elmekki MA, 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.
8. Diop SA, Massaly A, Ka D, Manga NM, Fortes-Déguénonvo L, Ndour CT, Cisse VMP, Seydi M. Utilisation du test GeneXpert pour le diagnostic de la tuberculose au service des maladies infectieuses du CHNU de Fann. Pan African Medical Journal. 2016 ; 23 : 1-5.
9. Lupande D, Kaishusha D, Mihigo C, Itongwa M, Yenga G, Katchunga P. GeneXpert MTB/RIF dans le dépistage de la tuberculose pulmonaire à l'Hôpital Provincial Général de Référence de Bukavu, à l'Est de la République Démocratique du Congo: quelles leçons tirées après 10 mois d'utilisation? Pan African Medical Journal. 2017 ; 27 : 1-7.
10. Kiady R, Davidson RI, Odette RM, Michel TH, Anjara N, Lovaniaina RJ. 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.
11. Mekonnen F, Tessema B, Moges F, Gelaw A, Eshetie S, Kumera G. Multidrug resistant tuberculosis: prevalence and risk factors in districts of metema and west armachiho, Northwest Ethiopia. BioMed Central Infectious Diseases. 2015 ; 15 : 461-466.
12. Masenga SK, Mubila H and Hamooya BM. Rifampicin resistance in mycobacterium tuberculosis patients using GeneXpert at Livingstone Central Hospital for the year 2015: a cross sectional explorative study. BioMed Central Infectious Diseases. 2017 ; 17 : 640-644.
13. Anon JC, Koné Z, Djé-Bi H, Yéo L, Toh-Bi Y, Achi HV, N'DhatsSanogo.M. L'échec au traitement antituberculeux de catégorie 1 : un facteur prédictif de tuberculose multirésistante ; Service de pneumologie – CHU Bouaké – Côte d'Ivoire; Revue Pneumologie Tropicale. 2017 ; 27 : 24-28.
14. Boakye-Appiah JK, Steinmetz AR, Pupilampu P, Yirenyki SO, Tetteh I, Frimpong M, Oppong P, Opere-Sem O, Norman BR, Stienstra Y, Van der Werf TS, Wans brough-jones M, Bonsu F, Obeng-Baah J, Phillips RO. High prevalence of multi-drug resistant tuberculosis among patients with rifampicin resistant using GeneXpert Mycobacterium tuberculosis / rifampicin in Ghana. International Journal of Microbiology. 2016 ; 5 : 226-230.
15. Ngozika WG, Obioma A and Appollus JN. Investigation of Rifampicin Resistance

- Outcome among Tuberculosis Patients Visiting Two Major Health Facilities in Port Harcourt in Niger Delta ; *International Journal of Medical Research & Health Sciences*. 2018 ; 7(3) : 8-14.
- 16.** Millogo A. Evaluation de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* à la rifampicine dans la ville de Bobo Dioulasso (Burkina Faso). Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en biologie option bactériologie-virologie ; 2016 ; 60p.
- 17.** Ossoga GW, Ba-Diallo A, R. Ngandolo, M. Camara M, Diop-Ndiaye H, Issifi-kollo A, Mbow M, Fall-Niang MY, Diguimbaye C, Djouater B, Touré-Kane NC, Mboup S, Ndoye I, Gaye-Diallo A. Résistance aux antituberculeux chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire dans sept Régions du Tchad. *Revue CAMES SANTE* 2014 ; 2 (2) : 18-24.
- 18.** Hamusse SD, Teshome D, Hussen MS, Demissie M, Lindtjørn B. Primary and secondary anti-tuberculosis drug resistant in Hitossa District of Arsia zone, Oromia regional state central Ethiopia. *BioMed Central Public Health*. 2016 ; 16 : 593-603.
- 19.** Gebeyehu M, Lemma E, Eyob G. Prevalence of drug resistant tuberculosis in Arsi Zone, Ethiopia. *Ethiop J Health Dev*. 2001 ; 15 : 11–16.
- 20.** Mesfin EA, Beyene D, Tesfaye A, Admasu A, Addise D, Amare M, Dagne B, Yaregal Z, Tesfaye E, Tessema B. Drug-resistance patterns of *Mycobacterium tuberculosis* strains and associated risk factors among multi drug-resistant tuberculosis suspected patients from Ethiopia. *PLOS ONE*. 2016 ; 13 (6) : 1-16.