

ENQUÊTE NATIONALE SUR LE PROFIL DE RÉSISTANCE DES MYCOBACTÉRIES DU « COMPLEXE TUBERCULOSIS » AUX ANTITUBERCULEUX DE PREMIÈRE ET DE DEUXIÈME LIGNES AU TOGO

RAPPORT

Promoteur : Programme National de Lutte contre la Tuberculose au Togo

Financement : Fonds mondial de lutte contre le SIDA, le paludisme et la tuberculose, NFM3

Investigateurs :

Dr. Mohammed Fall DOGO, Médecin épidémiologiste

Coordonnateur du Programme National de Lutte contre la Tuberculose

e-mail : nfador@yahoo.fr

Tel : (00228) 90 01 24 02

Professeur Yaotsè A. DAGNRA, Médecin biologiste

Chef du Laboratoire National de Référence pour la Tuberculose

e-mail : claverdagnra@gmail.com

Tel : (00228) 90 01 56 56

Equipe technique de l'enquête

Professeur Yaotsè A. DAGNRA: Médecin biologiste, Chef service Laboratoire National de Référence pour la Tuberculose (LNR-TB)

Professeur Séraphin K. ADJOH : Médecin pneumologue, Chef service Pneumologie du Centre Hospitalier Universitaire Sylvanus OLYMPIO (CHU-SO)

Docteur Mohammed F. DOGO : Médecin épidémiologiste, Coordonnateur du (Programme National de Lutte contre la Tuberculose) PNLT

M. A. Essosimna KADANGA : Responsable qualité au LNR-TB

M. Kodjo DISSE : Surveillant au LNR-TB

M. Kokou AKPANGODE : Responsable de l'unité prise en charge au PNLT

M. Agbenyegan SAMEY : Responsable de l'unité planification, suivi-évaluation au PNLT

M. Kokou AGOSSOU : Gestionnaire des données au PNLT

M. Gadoufia AGBOVON : Comptable gestionnaire au PNLT

Mme Egnonam A. TOYI : Secrétaire administratif au LNR-TB

Mme Félicité KOULEFIANOU : Secrétaire administratif au PNLT

Equipe d'appui

Docteur Anna DEAN : Médecin épidémiologiste, OMS Genève

Docteur Eveline Klinkenberg : Médecin, OMS Genève

Professeur Dissou AFFOLABI : Médecin biologiste, Chef service LRS Cotonou

Docteur Narcès GNANKADJA : Médecin biologiste, LRS Cotonou

Docteur Grâce M'PO : Médecin biologiste, LRS Cotonou

Docteur Essenam AGBOBLI : Médecin biologiste, LRS Cotonou

Remerciements

La coordination du PNLT tient à remercier les institutions et personnes suivantes pour leur appui dans la mise en œuvre de cette enquête :

- le Fonds Mondial de lutte Contre le Sida, la Tuberculose et le Paludisme (FMSTP) pour son appui technique et financier ;
- la Primature, récipiendaire principal des subventions du FMSTP pour son orientation stratégique et son appui technique et financier ;
- l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et sa représentation au Togo pour leur appui technique ;
- l'équipe du Laboratoire Supranational de Cotonou pour son appui technique ;
- le Ministère de la Santé, de l'Hygiène Publique et de l'Accès Universel aux Soins pour son appui stratégique ;
- l'unité de gestion des projets du Fonds Mondial du Secrétariat du Gouvernement du Togo pour son appui technique ;
- le personnel du Programme National de Lutte contre la Tuberculose pour son implication active dans la mise en œuvre des activités de l'enquête ;
- le personnel du Laboratoire National de Référence pour la Tuberculose pour son organisation et sa réactivité dans la mise en œuvre des activités de l'enquête qui lui ont été dévolues ;
- le personnel du Service de Pneumophtisiologie du CHU SO pour son appui technique ;
- le comité éthique du Togo pour ses contributions et ses orientations techniques ;
- les Directeurs régionaux de la Santé pour leur collaboration ;
- les Directeurs des districts sanitaires et leurs équipes pour leur collaboration ;
- les points focaux de lutte contre la tuberculose pour leur disponibilité, leur motivation et leur implication effective dans l'enquête ;
- les techniciens de laboratoire du réseau de diagnostic de la tuberculose pour leur disponibilité, leur motivation et leur implication effective dans l'enquête.

Table des matières

Equipe technique de l'enquête	2
Remerciements	3
ACRONYMES & ABREVIATIONS	6
Liste des tableaux.....	7
INTRODUCTION.....	8
I. OBJECTIFS DE L'ENQUETE	9
1.1 Objectif général.....	9
1.2 Objectifs spécifiques	9
II. METHODOLOGIE DE L'ENQUETE	9
2.1. Principes de l'enquête de surveillance de la pharmaco-résistance	9
2.2. Taille de l'échantillon et durée moyenne de l'enquête.....	10
2.3. Stratégie d'échantillonnage.....	11
2.4. Critères d'éligibilité et d'inclusion des patients.....	11
III. PROCEDURES DE LABORATOIRE.....	12
3.1. Origine des souches et définitions.....	12
3.2. Collecte des données et transport des échantillons	12
3.3. Etapes de traitement des échantillons au LNR-TB.....	13
IV. PERIODE DE MISE EN ŒUVRE DE L'ENQUETE.....	14
4.1. Phase préparatoire.....	14
4.2. Phase pilote.....	15
4.3. Enquête principale	15
V. RESULTATS.....	15
5.1. Saisie des données	15
5.2. Répartition des patients enrôlés.....	16
5.3. Répartition par région.....	18
5.4. Résultats des tests.....	18
5.5. Isolement des souches	19
5.6. Tests de sensibilité.....	20
5.7. Répartition géographique des TB-RR.....	21
5.8. Données de la sérologie VIH	21
5.9. Les facteurs de risque de la résistance aux antituberculeux	22
5.10. Evaluation externe de la qualité (EEQ)	23

VI. DISCUSSIONS	23
CONCLUSION	24
RECOMMANDATIONS	26
ANNEXES	27
Annexe 1 : Répartition des patients enrôlés par CDT	27
Annexe 2 : Fiche d'enquête	29
Annexe 3 : Algorithme de l'enquête	32

ACRONYMES & ABREVIATIONS

BAAR	: Bacilles Acido-Alcool-Résistants
CDT	: Centre de Diagnostic et de Traitement
EEQ	: Evaluation Externe de la qualité
IC	: Intervalle de Confiance
LJ	: Löwenstein-Jensen (milieu de culture solide)
LNR-TB	: Laboratoire National de Référence pour la Tuberculose
LRM	: Laboratoire de Référence des Mycobactéries
MGIT	: Mycobacteria Growth Indicator Tube (milieu de culture liquide)
DST	: Drug sensibility test (Test de sensibilité)
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PNLT	: Programme National de Lutte contre la Tuberculose
PNLS-HV-IST	: Programme National de Lutte contre le Sida, les Hépatites Virales et les Infections Sexuellement Transmissibles
LRS	: Laboratoire de Référence Supranational
TB	: Tuberculose
MDR	: Multi-drug resistance
MTB	: Micobacterium tuberculosis
TB-MR	: Tuberculose Multi-Résistante
TB-RR	: Tuberculose Résistante à la Rifampicine
TB-UR	: Tuberculose Ultra-résistante
TB/VIH	: Co-infection Tuberculose/VIH
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des tableaux

Tableau I: Répartition des patients recrutés par catégorie	18
Tableau II: Répartition des cas enrôlés par région.....	18
Tableau III: Répartition des patients atteints de TB-RR par catégories.....	19
Tableau IV: Résultats comparés du test Xpert/MTB-RIF et de la culture	19
Tableau V: Résultat des tests de sensibilité de première et deuxième ligne sur les souches TB-RR	20
Tableau VI: Répartition des souches TB-RR par catégorie et par âge.....	20
Tableau VII: Répartition des patients TB-RR par région et par CDT de provenance	21
Tableau VIII: Résultats de la sérologie VIH chez les patients.....	22
Tableau IX: Répartition des taux selon les facteurs de risque de la tuberculose	22

INTRODUCTION

Les médicaments de première ligne utilisés dans le traitement de la tuberculose au Togo sont : la rifampicine, l'éthambutol, la pyrazinamide et l'isoniazide. En 2017, le Togo a mené une première étude d'envergure nationale pour déterminer la prévalence de résistance des mycobactéries du « complexe tuberculosis » à ces médicaments. Les résultats de cette étude ont donné une prévalence de 1,5% de TB-RR [95% IC : 0,8-2,6%] parmi les nouveaux patients et 9,7% [95% IC : 4,5-17,6%] parmi les patients déjà traités. Cette étude a montré que les patients déjà traités représentent la catégorie la plus à risque de développer la TB-MR. Mais il est à constater que le nombre de nouveaux patients est plus élevé que le nombre de patients en retraitement sur l'ensemble des TB-MR dépistés lors de cette étude. De plus, la répartition des patients atteints de TB-RR qui ne concernait que quelques districts sanitaires touchent progressivement la plupart des districts avec les résultats obtenus en routine.

Il est donc nécessaire d'évaluer l'évolution du niveau de résistance aux antituberculeux de même que la répartition sur le plan national des patients atteints de TB-RR. Cette deuxième enquête a pour but une estimation du taux de patients atteints de TB-RR dans le pays. Cette étude permet également de connaître la proportion des patients qui ont besoin des médicaments de deuxième ligne (patients TB-RR). Elle a également permis de savoir s'il y a des souches qui ont développé une résistance aux antituberculeux de deuxième ligne (TB-pre-UR et UR).

Dans le cadre de la mise en œuvre de l'étude, il est indispensable de s'assurer de l'existence d'un réseau de laboratoires dédié à la tuberculose avec un Laboratoire National de Référence de la Tuberculose (LNR-TB). Ce réseau doit être capable d'assurer un diagnostic de qualité avec : (i) un système d'orientation fonctionnel et adéquat des échantillons pour la culture et les tests de sensibilité (DST) phénotypiques et génotypiques vers les laboratoires de niveau plus élevé ; (ii) un système d'évaluation externe de la qualité de la culture et des DST effectués par le LNR par un Laboratoire de Référence Supranational (LRS).

I. OBJECTIFS DE L'ENQUETE

1.1 Objectif général

L'objectif général de l'enquête est de déterminer les taux de résistance aux antituberculeux de première et de deuxième ligne des mycobactéries responsables de la tuberculose.

1.2 Objectifs spécifiques

Il s'agit plus spécifiquement de :

- déterminer le taux des patients à frottis positif et/ou Xpert MTB positif sans antécédent de TB avec une résistance à la rifampicine (TB-RR) ;
- déterminer le taux des patients déjà traités à frottis positif et/ ou Xpert MTB positif avec une résistance à la rifampicine (TB-RR) ;
- déterminer le taux de TB-MR parmi les patients atteints de TB-RR ;
- déterminer le taux des patients atteints de TB-RR avec une résistance aux fluoroquinolones (pre-UR-TB) ;
- déterminer le taux des patients atteints de TB-RR avec une TB-UR ("XDR-TB") ;
- évaluer la répartition géographique des patients atteints de TB- RR ;
- déterminer la prévalence du VIH parmi les patients atteints de TB ;
- décrire les caractéristiques socio-démographiques des patients atteints de TB.

II. METHODOLOGIE DE L'ENQUETE

2.1. Principes de l'enquête de surveillance de la pharmacorésistance

La méthodologie de l'enquête a suivi les lignes directrices de l'OMS pour la surveillance de la résistance aux médicaments contre la tuberculose. Elle a concerné les types d'échantillons suivants :

- ✓ les échantillons de nouveaux patients à frottis positif par bacilloscopie et/ou Xpert MTB positif ont fait l'objet principal de l'enquête ;

- ✓ tous les patients TB traités antérieurement avec un résultat de bacilloscopie et/ou Xpert MTB positif qui se sont présentés aux CDT pendant la période de l'étude ont également été inclus.

Un entretien a été fait avec tous les patients qui ont participé à l'enquête avec un recueil standardisé de données pour confirmer ou non l'antécédent de traitement avec des antituberculeux. Tous les patients atteints de Tuberculose Pulmonaire Bactériologiquement confirmé (TPB+) par Xpert MTB et résistants à la rifampicine ont fait l'objet de culture en milieu liquide Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) suivi par un test de sensibilité phénotypique aux antituberculeux de première intention en milieu liquide (MGIT) puis un test de sensibilité génotypique de premières et deuxièmes lignes.

Toutes les souches TB-RR ont été testées pour la sensibilité aux antituberculeux de deuxième intention (lévo, moxi, bedaquiline et linezolide) sur milieu solide de Lowenstein-Jensen (LJ). Selon les directives nationales, le dépistage du VIH a été proposé et réalisé à tous les patients recrutés au cours de l'enquête. Les patients atteints de TB (TB sensible et TB-RR) identifiés lors de l'enquête ont été mis sous traitement. Les souches TB-RR et 5% des souches de TB pharmacosensibles issues de l'enquête ont été envoyées au LRS de Cotonou pour le contrôle de qualité. Le protocole de l'enquête a été approuvé au préalable par le Comité national d'éthique du Togo.

2.2. Taille de l'échantillon et durée moyenne de l'enquête

Nous avons utilisé un sondage aléatoire simple (SAS) pour la détermination de la taille de l'échantillon (n). Elle a été déterminée par la formule :

$$\frac{N * z^2 * p * (1 - p)}{d^2 * (N - 1) + z^2 * p * (1 - p)}$$

avec :

- ✓ *N le nombre total de nouveaux patients atteints de tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmés enregistrés pendant une année dans le pays ;*
- ✓ *z la valeur correspondante au niveau de confiance recherché; si intervalle de confiance = 95 %, z = 1,96 ;*
- ✓ *d la précision absolue ;*
- ✓ *p le pourcentage attendu de patients atteints de TB-RR dans la population cible.*

D'après le rapport du PNLT en 2021, le nombre de nouveaux patients atteints de TPB+ au Togo est de 1933 (N = 1933), le pourcentage estimé de nouveaux patients atteints de TB-RR en 2021 est $p = 0,6\%$. Avec une précision absolue $d = 1\%$, on obtient une taille d'échantillon $n_1 = 665$. Si l'on estime à 10% le taux de perte attendu dans l'échantillon collecté, on a une taille d'échantillon $n_2 = 732$. A cette taille, il faut ajouter le nombre de cas déjà traités.

Compte tenu du nombre de patients déjà traités en 2021 (194), il est attendu pour l'enquête $5/12 * 194$, soit approximativement 80 patients déjà traités. Ce qui nous a permis d'avoir une taille définitive de l'échantillon de 812 patients.

On peut estimer en moyenne la durée de l'étude à $S = 732/1933 * 12 = 4,54 \approx 5$ mois ; la durée moyenne prévue pour l'enquête est de 5 mois.

2.3. Stratégie d'échantillonnage

Il a été adopté une stratégie d'échantillonnage de 100% des CDT. Elle prend en compte la totalité des CDT (71) du territoire national disposant d'un laboratoire en 2021. Selon les directives de l'OMS relatives à la réalisation d'enquêtes de surveillance de la pharmacorésistance de la tuberculose, cette stratégie est bien adaptée pour des pays présentant des caractéristiques sanitaires semblables à celles du Togo. La liste des 71 CDT figure en annexe 1.

2.4. Critères d'éligibilité et d'inclusion des patients

Patients éligibles

Tout patient souffrant de tuberculose pulmonaire à frottis positif et/ou Xpert MTB positif est éligible. Ont été inclus dans l'enquête, tout patient éligible ayant accepté de participer à l'enquête avec la signature du formulaire de consentement éclairé.

Il s'agit des types de patients suivants :

- nouveaux ;
- déjà traités (rechute, échec et traité après avoir été perdu de vue).

Patients non éligibles

Les patients non éligibles ont été :

- les patients détectés par Xpert MTB avec résistance à la Rifampicine Indéterminée ;
- les patients diagnostiqués uniquement par culture ;
- les patients souffrant de tuberculose extra-pulmonaire ;

- les patients cliniquement diagnostiqués ;
- les nouveaux patients ayant commencé un traitement antituberculeux depuis deux semaines.

III. PROCEDURES DE LABORATOIRE

3.1. Origine des souches et définitions

Les échantillons destinés à l'isolement des souches ont été collectés d'une façon passive à partir des échantillons des patients souffrant de tuberculose pulmonaire confirmée par la bacilloscopie et/ ou par Xpert MTB. Ces patients ont été classés en deux groupes :

- nouveaux patients : ceux sont les patients atteints de TPB+ par bacilloscopie et/ou Xpert MTB et qui n'ont jamais reçu de traitement antituberculeux ou suivent un tel traitement depuis moins d'un mois ;
- patients déjà traités. Il s'agit des patients en :
 - rechute : ceux sont les patients qui ont déjà reçu un traitement antituberculeux, ont été, à la fin de leur dernière cure, classés dans la catégorie guérison ou traitement terminé, et sont aujourd'hui diagnostiqués comme présentant un épisode récurrent de tuberculose (rechute proprement dite ou nouvel épisode dû à une réinfection) ;
 - échec du traitement : ceux sont les patients qui ont déjà été traités pour la tuberculose et chez qui la dernière cure n'a pas fonctionné (échec thérapeutique) ;
 - traité après avoir été perdu de vue : ceux sont les patients qui ont déjà reçu un traitement antituberculeux et ont été déclarés perdus de vue à l'issue de leur dernière cure.

3.2. Collecte des données et transport des échantillons

Au départ, le patient fournit deux échantillons : un sur place à la consultation et un second le matin du jour suivant. Si le patient est détecté TPB+ par la bacilloscopie et/ou Xpert MTB, un (détection par Xpert) ou deux (détection par bacilloscopie), les échantillons sont collectés et identifiés selon la procédure puis conservés au réfrigérateur (+2 à + 8°C) ou mieux au congélateur à -20°C dans les laboratoires des CDT. Ces échantillons ont été

transportés au LNR-TB au plus tard dans les cinq (05) jours qui suivent le prélèvement. Le transport a été fait dans des glacières avec des accumulateurs préalablement congelés. Pour les régions Grand Lomé et Maritime, la collecte des échantillons a été organisée à une fréquence de deux fois par semaine. Pour les autres régions, la fréquence de collecte a été d'une (01) fois par semaine.

3.3. Etapes de traitement des échantillons au LNR-TB

Culture ou isolement des souches

Les échantillons BAAR+ et/ou GeneXpert positifs ont été décontaminés selon la méthode de NALC-NaOH (4%). Après décontamination, les échantillons ont été concentrés par centrifugation à 3000xG pendant 15 minutes. Le culot de centrifugation a été remis en suspension avec 2ml d'eau distillée stérile. Cinq cents microlitres (500µl) de l'échantillon décontaminés et concentrés ont été inoculés au milieu liquide MGIT et 200 µl sur Milieu LJ. Les milieux LJ inoculés ont été incubés à 37° pendant 8 semaines. Toute souche isolée a été conservée en 2 aliquotes à -80°C sur milieu de conservation une fois les tests d'identification et de contrôle de pureté réalisés.

Identification

Sur toute culture positive, il a été réalisé :

- un examen direct par la technique de Ziehl Nelsen ;
- un test d'identification du complexe tuberculosis avec les cassettes par détection de la protéine MPT64 ;
- un ensemencement sur milieu LJ imbibé du PNB.

Test de sensibilité

Un test de sensibilité aux antituberculeux de première intention en milieu liquide a été réalisé (Isoniazide 0.1µg/ml, Rifampicine 0,5µg/ml) sur ces échantillons TB-RR et ceux des patients déjà traités.

Nota Bénin : le contrôle de qualité des milieux et des tests de sensibilité a été réalisé selon le protocole en vigueur avec la souche étalon H37Rv (contrôle de qualité interne). Cette souche de référence a été incluse dans chaque série de souches de l'enquête lors des tests de sensibilité.

Tests moléculaires

Pour tous les échantillons inclus dans l'enquête, une identification et détection de la résistance à la rifampicine par le Xpert MTB ont été réalisées. Toutes les souches TB-RR isolées ont fait l'objet de culture et tests de sensibilité. Pour toutes les souches TB-RR, un test de sensibilité de Line Probe Assay (LPA) première et deuxième ligne a été réalisée.

Evaluation externe de la qualité par le Laboratoire de Référence Supranational

Les résultats du contrôle qualité des souches envoyées au LRS de Cotonou ont servi à la validation de la méthode de contrôle de qualité interne. En cas de discordance, les résultats des tests moléculaires réalisés au LRS seront considérés comme confirmatifs.

La validation des résultats par le LRS a été faite comme suit :

- toutes les souches TB-RR ont été ré-testées par le LRS pour la pharmaco-résistance ;
- 5% à 10% des souches sensibles ont été sélectionnées au hasard et re-testées par le LRS pour la pharmaco-résistance.

La méthode proposée a testé la compatibilité des données avec une marge d'erreur d'au moins 5 % pour diagnostiquer une sensibilité vraie à un médicament, et aussi si les données sont compatibles avec un degré de fausse résistance d'au moins 5 % (souche résistante à un médicament selon le LNR-TB, mais que le LRS trouve sensible à ce médicament). Si, pour chacun des deux groupes, les tests sont concordants, alors les résultats d'ensemble du LNR-TB seront interprétés comme étant satisfaisants.

IV. PERIODE DE MISE EN ŒUVRE DE L'ENQUETE

Une fois les sites de l'enquête identifiés, un calendrier a été établi en tenant compte de la logistique, des conditions climatiques, de la charge de travail du LNR-TB et de l'accord du LRS sur les protocoles et le système d'assurance qualité.

4.1. Phase préparatoire

Durant la phase préparatoire de l'enquête, un Comité de coordination et de suivi a été mis en place pour :

- préparer les outils de collecte des données (registres, questionnaires, formulaires de demande et de réponse d'examen bactériologiques) et les distribuer aux structures retenues pour l'étude ;

- organiser le pré-test de tous les outils avant l'enquête proprement dite et la correction desdits outils sur la base des résultats du pré-test ;
- organiser le contrôle des laboratoires de microscopie et GeneXpert des CDT retenus pour l'enquête ;
- s'assurer que tous le matériel et les réactifs sont disponibles avant le démarrage de l'enquête ;
- faire l'état des lieux du LNR-TB afin de vérifier la disponibilité et l'état des équipements et matériels ;
- assurer la formation du personnel intervenant dans l'enquête sur le protocole et les procédures mis en place ;
- tenir au moins une réunion du comité national de coordination chaque semaine pendant un mois avant le démarrage de l'enquête.

4.2. Phase pilote

Avant le lancement de l'enquête, une phase pilote a été réalisée. Elle a permis de maîtriser la technique, d'anticiper les éventuels imprévus qui pourraient intervenir dans la conduite de l'enquête proprement dite et de corriger les défaillances initiales. Après cette phase, le comité de pilotage a revu la stratégie en prenant en compte les manquements et observations. C'est une fois ces différents éléments revus que la phase principale a été lancée.

4.3. Enquête principale

L'enquête a démarré le 12 juillet 2022 après la formation des prestataires de terrain. Le recrutement des malades a été fait sur chaque site jusqu'à l'atteinte de la taille requise de l'échantillon. Elle a pris fin le 22 novembre 2022 soit 4 mois et 10 jours de recrutement. Pendant toute la durée de l'enquête, le comité national de coordination s'est réuni une fois chaque deux semaines les deux premiers mois et une fois par mois les mois suivants. Chaque site de l'enquête a été supervisé une fois par les membres de l'équipe technique.

V. RESULTATS

5.1. Saisie des données

Un masque de saisie a été élaboré sur CSPro pour l'enregistrement des questionnaires d'enquête. La saisie des données a été faite par les secrétaires sous l'assistance d'une équipe composée de

deux techniciens de laboratoire et du statisticien. Les données saisies ont été périodiquement analysées tout au long du déroulement de l'enquête pour la surveillance des tendances des résultats et la correction progressive des erreurs constatées.

Les incohérences et les erreurs de saisie constatées dans les données ont été ressorties, analysées et corrigées avec l'aide des questionnaires papiers, des points focaux CDT et des techniciens de laboratoires.

5.2. Répartition des patients enrôlés

Au départ, 948 échantillons de crachat et/ou fiches d'enquête renseignées ont été reçus au LNR-TB. Après dépouillement des fiches et des échantillons reçus, quatre (04) ont été exclus dont deux (02) pour doublon, un (01) pour manque de fiche d'information et un (01) pour non concordance entre la fiche d'information et les informations sur l'échantillon (figure 1).

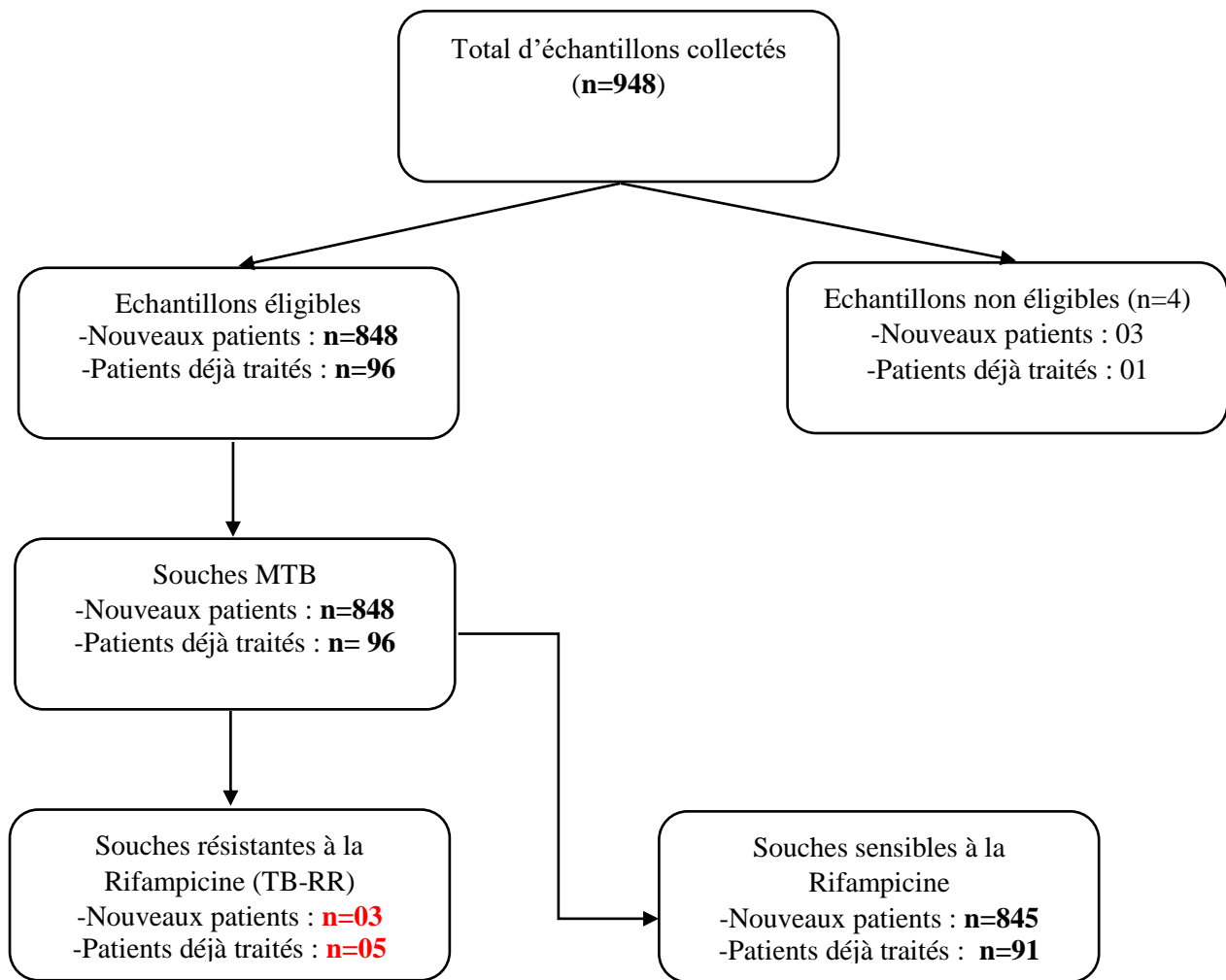


Figure 1 : Répartition des patients enrôlés

Au total, 944 échantillons positifs au Xpert MTB ont été inclus dans l'analyse ; soit 132 de plus que l'effectif initial attendu qui était de 812 selon les estimations.

Sur les 71 CDT retenus pour l'enquête, 70 ont participé à la notification des 944 patients.

Tableau I: Répartition des patients recrutés par catégorie

Catégories	Cible	Réalisation	Pourcentage (%)
Nouveaux patients	732	848	115,8
Patients déjà traités	80	96	120,0
TOTAL	812	944	116,3

5.3. Répartition par région

Le tableau ci-dessous montre la répartition des échantillons par région sanitaire. Il en ressort que les régions du Grand Lomé et Maritime ont respectivement contribué à 40% et 20% de l'ensemble.

Tableau II: Répartition des cas enrôlés par région

Régions sanitaires	Nombre de patients	Proportion (%)
Savanes	86	9
Kara	68	7
Centrale	52	6
Plateaux	165	17
Maritime	193	20
Grand Lomé	380	40
TOTAL	944	100

5.4. Résultats des tests

Des 944 patients recrutés, 848 (89,8%) ont été des nouveaux patients, 54 (5,7%) ont été des rechutes, 13 (1,4%) des patients traités après avoir été perdus de vue et 29 (3,1%) des patients en

échec de traitement. Sur les 944 souches, 08 soit 0,85% [95% IC : 0.36%-1.66%] ont été dépistés TB-RR. Les autres souches (936) soit 99,15% ont été sensibles à la rifampicine.

Parmi les nouveaux patients, les souches résistantes ont été au nombre de 03 sur un total de 848 soit 0,35% [95% IC : 0.07%-1.03%] des souches MTB de cette catégorie de patients. Chez les patients déjà traités, le nombre de souches détectées résistantes à la Rifampicine a été de 05 sur 96 soit 5,21% [95% IC : 1.71%-11.73%]. Le tableau 3 résume l'ensemble des résultats.

Tableau III: Répartition des patients atteints de TB-RR par catégories

	Catégories de patients		Profil des patients déjà traités		
	Nouveau patients	Patients déjà traités	Rechutes	Echecs	Reprises
Total de souches éligibles	848	96	54	29	13
Souches MTB-RR	3	5	1	4	0
Souches MTB Sensibles	845	91	53	25	13
Taux de TB-RR	0,35	5,21	1,85	13,79	0,00

5.5. Isolement des souches

Les 944 échantillons éligibles de l'enquête ont étéensemencés simultanément sur les milieux LJ et MGIT. Un effectif de 896 échantillons se sont révélés positifs et 48 ont été négatifs. Il a été noté 41 échantillons contaminés sur le milieu LJ et 59 sur le milieu MGIT mais rattrapés par une reprise de décontamination et d'ensemencement. Le taux de positivité suite à la culture a été finalement de 94,9% et le taux de négativité de 5,1%. Les taux de contamination ont été respectivement de 4,3% sur le milieu LJ et 6,3% sur le milieu MGIT (Tableau IV).

Tableau IV: Résultats comparés du test Xpert/MTB-RIF et de la culture

	Tests Xpert/MTB-RIF positifs	Culture			
		Positive	Négative	Contaminé LJ	Contaminé MGIT
Nb de Souches MTB	944	896	48	41	59
Taux (%)	100	94,9	5,1	4,3	6,3

5.6. Tests de sensibilité

Les résultats des tests de sensibilité phénotypiques sur les milieux MGIT et LJ et génotypiques au LPA ont confirmé la résistance à la rifampicine des huit (08) souches résistantes. Sur les 08 souches, 07 sont TB-MR c'est-à-dire résistantes au moins à la rifampicine et à l'isoniazide et 1 souche est résistante uniquement à la rifampicine. Aucune des 08 souches n'a été dépistée Pré-XDR ni XDR.

Tableau V: Résultat des tests de sensibilité de première et deuxième ligne sur les souches TB-RR

Catégories de souches	Nombre	Pourcentage (%)
Souches TB-RR	1	12,5
Souches TB-MR	7	87,5
Souches Pré-XDR	0	0
Souches XDR	0	0
TOTAL	8	100

Sur l'ensemble des patients recrutés, environ 65% sont de sexe masculin et 35% de sexe féminin. Parmi les huit (08) patients TB-RR, cinq (05) sont de sexe masculin et trois (03) de sexe féminin. Avec un âge moyen de 45 ans, les patients atteints de TB-RR ont des âges compris entre 29 et 64 ans. La répartition selon la tranche d'âge révèle un (01) patient de la tranche de 25-34 ans, trois (03) de 35-44 ans, deux (02) de 45-54 ans et deux (02) de 55-64 ans (tableau VI).

Tableau VI: Répartition des souches TB-RR par catégorie et par âge

Catégories de malades		Souches MTB (effectifs)	Résultat du test Xpert-RIF			
			Souches résistantes à la rifampicine		Souches sensibles. à la rifampicine	
			Eff.	% de MTB	Eff.	% de MTB
Catégories de malades	Nouveaux cas	848	3	0,35%	845	99,65%
	Cas déjà traités	96	5	5,21%	91	90,32%
Tranches d'âge	[0-4 ans]	1	0	0,00%	1	100,00%
	[5-14 ans]	18	0	0,00%	18	100,00%
	[15-24 ans]	140	0	0,00%	140	100,00%
	[25-34 ans]	188	1	0,53%	187	99,47%
	[35-44 ans]	238	3	1,26%	235	98,74%

	[45-54 ans]	185	2	1,08%	183	98,92%
	[55-64 ans]	105	2	1,90%	103	98,10%
	[65 ans et +]	69	0	0,00%	69	100,00%
Sexe	Masculin	607	5	0,82%	602	99,18%
	Féminin	337	3	0,89%	334	99,11%
Total		944	8	0,85%	936	99,15%

5.7. Répartition géographique des TB-RR

Les patients TB-RR dépistés lors de l'enquête proviennent de quatre régions sanitaires du pays sur les six (tableau VII). Sur les huit (08) patients TB-RR dépistés, trois (03) proviennent du Grand Lomé, deux (02) de la région des Plateaux, deux (02) de la région des Savanes et un (01) de la région centrale. Les régions Maritime et Kara n'ont pas dépisté de patients TB-RR au cours de cette enquête.

Tableau VII: Répartition des patients TB-RR par région et par CDT de provenance

Régions de provenance	CDT de provenance des patients TB-RR	Nombre de patients TB-RR dépisté	
Grand Lomé	Hôpital de Bè	1	3
	CMS Agoe-Nyivé	1	
	CS Kodjoviakopé	1	
Maritime	-	-	0
Plateaux	Polyclinique Atakpamé	1	2
	CHP Danyi Apeyeme	1	
Centrale	Polyclinique Sokodé	1	1
Kara	-	-	0
Savanes	CHR Dapaong	2	2
Total		8	8

5.8. Données de la sérologie VIH

Tous les 944 patients MTB inclus dans l'étude ont bénéficié de la sérologie VIH. Il est noté parmi eux, 109 patients coinfectés TB/VIH (11,55%) dont 108 coinfectés TB/VIH1 et 01 coinfecté TB/VIH2. La coinfection parmi les nouveaux patients est de 11,3% alors qu'il est de 13,5% chez les patients déjà traités. Selon le sexe, la proportion de coinfectés chez les patients de sexe masculin est de 7,5% contre 19,2% chez les patients de sexe féminin.

Tableau VIII: Résultats de la sérologie VIH chez les patients

		VIH 1		VIH 2		Négatif	
		Eff.	%	Eff.	%	Eff.	%
Catégorie de malades	Nouveau patients	95	11,2	1	0,1	752	88,67
	Patients déjà traités	13	13,54	0	0	83	86,46
Sexe	Masculin	46	7,5	0	0	567	92,5
	Féminin	63	18,97	1	0,3	268	80,72

5.9. Les facteurs de risque de la résistance aux antituberculeux

La consommation d'alcool, la consommation de tabac, le diabète et la toxicomanie sont les facteurs de risque pris en compte dans cette étude. Ces données ont été obtenues au cours des entretiens avec les patients. Il ressort que 33,9% des patients inclus consomment de l'alcool, 11,23% du tabac, 2,33% présentent des signes de diabète et 1,8% ont été déclarés toxicomanes.

Selon le sexe, l'alcool est plus consommé chez les patients de sexe masculin (42,25%) que ceux de sexe féminin (18,43%). Il en est de même pour le tabac avec 16,48% pour les hommes et 1,51% pour les femmes et la toxicomanie (2,45% pour les hommes et 0,6% pour les femmes). Par contre pour les signes de diabète, ils ont été présents plus chez les patients de sexe féminin (3,93%) que chez les patients de sexe masculin (1,47%).

Selon la catégorie de patients, les facteurs tels que l'alcool, le tabac et la toxicomanie sont plus fréquents chez les patients déjà traités que chez les nouveaux. Les proportions sont respectivement de 37,5% pour l'alcool, 15,63% pour le tabac et 4,17% pour la toxicomanie chez les patients déjà traités.

Selon la tranche d'âge, les facteurs de risque sont plus fréquents chez les 45-54 ans (47,09 pour l'alcool, 14,29% pour le tabac et 4,76% pour le diabète). En ce qui concerne la toxicomanie, elle est plus fréquente chez les 25-34 ans avec une proportion de 4,32%.

Tableau IX: Répartition des taux selon les facteurs de risque de la tuberculose

		Alcool		Tabac		Diabète		Toxico	
		Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Catégorie de malades	Nouveau	284	33,49	91	10,73	20	2,36	13	1,53
	Déjà traités	36	37,5	15	15,63	2	2,08	4	4,17

		Alcool		Tabac		Diabète		Toxico	
		Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Tranches d'âge	[0-4 ans]	0	0	0	0	0	0	0	0
	[5-14 ans]	0	0	0	0	0	0	0	0
	[15-24 ans]	19	13,29	3	2,1	1	0,7	0	0
	[25-34 ans]	41	22,16	22	11,89	0	0	8	4,32
	[35-44 ans]	100	42,37	38	16,1	6	2,54	2	0,85
	[45-54 ans]	89	47,09	27	14,29	9	4,76	5	2,65
	[55-64 ans]	46	44,23	9	8,65	4	3,85	2	1,92
	[65 ans et +]	25	37,88	7	10,61	2	3,03	0	0
Sexe	Masculin	259	42,25	101	16,48	9	1,47	15	2,45
	Féminin	61	18,43	5	1,51	13	3,93	2	0,6
Total		320	33,9	106	11,23	22	2,33	17	1,8

5.10. Evaluation externe de la qualité (EEQ)

Le LRS de Cotonou a assuré l'appui technique de l'enquête avec l'équipe OMS Genève. Le LRS était le laboratoire chargé de l'évaluation externe de la qualité. Ainsi 85 souches des 944 ont été envoyées au LRS dont les 8 souches TB-RR pour le contrôle de qualité externe. Au LRS, les 85 souches ont fait l'objet des tests de sensibilité phénotypiques et génotypiques de première et deuxième ligne.

VI. DISCUSSIONS

Cette étude a été réalisée avec des formations sanitaires et des structures administratives intervenant dans le diagnostic et la prise en charge de la TB au niveau national. L'accent a été mis en particulier sur 71 CDT abritant un laboratoire en 2021 qui effectuent le dépistage de la TB sur le plan national et peuvent facilement conserver et convoier les échantillons de crachat vers le LNR-TB pour la réalisation des tests complémentaires. Tel que recommandé par l'OMS dans ses directives relatives à la surveillance de la pharmacorésistance, tous les CDT réalisant le dépistage de la TB en 2021 ont été pris en compte dans le cadre de cette enquête (100% d'échantillonnage). Cette étude comme la plupart des précédentes études réalisées sur la pharmacorésistance montre que le risque pour les patients de développer une résistance à la rifampicine est bien plus élevé chez les patients déjà traités que chez les nouveaux patients de TB. Les patients en échecs sont plus à risque de développer la résistance parmi les patients déjà traités. Les insuffisances dans la

prise en charge et le suivi des malades tuberculeux lors du traitement, la faible tolérance de certains malades face aux médicaments antituberculeux, les risques de rechutes répétées après la perte de vue lors du traitement antituberculeux sont les causes probables de cette situation. Les résultats des différentes études constituent une piste d'orientation pour les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose en ce qui concerne les stratégies de surveillance à mettre en œuvre pour lutter contre la tuberculose multirésistante. La présence de souches résistantes parmi les nouveaux patients doit également interpeller les acteurs de lutte contre la tuberculose au Togo sur l'émergence des nouveaux patients TB pharmacorésistants par contamination à partir de souches déjà résistantes.

Les résultats de cette étude indiquent une baisse du taux de TB-RR au Togo qui passe de 2,3% [95% IC : 1,45%-3,55%] en 2017 à 0,85% [95% IC : 0,36%-1,66%] en 2022. Parmi les nouveaux patients ce taux passe de 1,49% [95% IC : 0,85%-2,61%] en 2017 à 0,35% [95% IC : 0,07%-1,03%] en 2022. Parmi les patients déjà traités le taux passent de 9,68% [95% IC : 5,09%-17,63%] en 2017 à 5,21% [95% IC : 1,71%-11,73%]. Les patients en échecs restent toujours la catégorie de malade la plus à risque avec une proportion de 13,79% [95% IC : 3,88%-31,66%].

Les tendances de la TB-RR fournies par la présente étude sont comparables à celles enregistrées dans certains pays de la sous-région. Selon le rapport des enquêtes sur la pharmacorésistance, les taux de résistance chez les nouveaux patients et les patients déjà traités sont respectivement de 1,5% [0,70%–2,3%] et 7% [0,6%–13%] au Ghana¹, 1,2% [0%–2,6%] et 6,6% [3,8%–11%] au Bénin² et de 2,1% [1,2%–3%] et 14% [8,5%–20%] au Burkina-Faso³.

CONCLUSION

Pour une deuxième fois, le Togo vient de réaliser une enquête nationale sur le profil de résistance des mycobactéries du complexe tuberculosis aux antituberculeux de première et deuxième lignes. Cette étude a été réalisée dans les 71 CDT disposant réalisant le dépistage de la TB au niveau national en 2021. Au cours de la période d'étude, tous les patients atteints de tuberculose pulmonaire au Xpert MTB positifs avec un résultat de la sensibilité à la rifampicine ont été collectés et enregistrés.

¹ Enquête nationale sur la pharmacorésistance au Ghana, 2017

² Enquête nationale sur la pharmacorésistance au Bénin, 2010

³ Enquête nationale sur la pharmacorésistance au Burkina-Faso, 2017

Les résultats de cette étude indiquent une proportion de 0,35% [95% IC : 0.07%-1.03%] de TB-RR parmi les nouveaux patients et 5,21% [95% IC : 1.71%-11.73%] parmi les patients déjà traités. Les patients déjà traités représentent la catégorie de malades tuberculeux dont le risque de développer une TB-RR est le plus élevé et particulièrement plus élevé pour les patients en échec de traitement. Les mêmes résultats indiquent que la stratégie de la surveillance de la pharmacorésistance au Togo est efficace et traduit une bonne performance du PNLT.

Toutefois, le LNR-TB aurait voulu réaliser le génotypage des espèces afin d'identifier les différentes souches de TB existants dans le pays.

Cette étude servira également de base pour recadrer les objectifs du PNLT en matière de lutte contre la tuberculose au Togo.

RECOMMANDATIONS

Après analyse des résultats obtenus lors de cette enquête et pour améliorer la lutte contre la tuberculose au Togo, nous proposons les recommandations suivantes :

- évaluer le système de transport des échantillons des Formations Sanitaires vers les sites GeneXpert et le LNR-TB et proposer un plan d'optimisation ;
- faire trimestriellement le suivi de l'indicateur patients déjà traités (rechutes, échecs, reprises de traitement) ayant bénéficié de test Xpert MTB sur patients déjà traités dépistés ;
- faire la cartographie des patients TB-MR ;
- poursuivre la décentralisation de la prise en charge de la TB-MR.

ANNEXES

Annexe 1 : Répartition des patients enrôlés par CDT

Région	Site	NB d'échantillons	Proportion (%)
Savanes	CHR Dapaong	41	4,3
	Poly. Dapaong	4	0,4
	CHP Cinkassé	12	1,3
	USP Nadjundi	4	0,4
	CHP Mandouri	1	0,1
	CHP Naki-Est	4	0,4
	CHP Tandjoaré	3	0,3
	CHP Mango	14	1,5
	CHP Gando	3	0,3
Kara	CHU Kara	14	1,5
	CHR Kara	1	0,1
	Poly. Kara	11	1,2
	CHP Kanté	6	0,6
	CHP Niamtougou	2	0,2
	CMS Broukou	1	0,1
	CHP Pagouda	6	0,6
	CHP Bafilo	3	0,3
	CHP Guérin-Kouka	7	0,7
	CHP Bassar	17	1,8
Centrale	CHR Sokodé	14	1,5
	Poly. Sokodé	11	1,2
	CHP Tchamba	7	0,7
	CHP Djarkpanga	6	0,6
	CHP Sotouboua	3	0,3
	CHP Blitta	11	1,2
Plateaux	CHR Atakpamé	11	1,2
	Poly. Atakpamé	8	0,8
	CHP Elavagnon	7	0,7
	CHP Anié	10	1,1
	CHP Tohoun	22	2,3
	CHP Notsè	20	2,1
	CMS Wahala	1	0,1
	CHP Badou	18	1,9
	CHP Kougnohou	12	1,3
	CHP Amlamé	5	0,5
	CMS Témédja	4	0,4
CHP Adéta	10	1,1	

	CHP Danyi	5	0,5
	CHP Kpalimé	27	2,9
	CHP Agou-Gare	5	0,5
Maritime	CHR Tsévié	11	1,2
	Poly. Tsévié	22	2,3
	CMS Agbélouvé	2	0,2
	CHP Assahoun	13	1,4
	CHP Tabligbo	15	1,6
	CMS Kouvé	16	1,7
	CHP Afagnan	18	1,9
	CMS Attitogon	7	0,7
	CHP Vogan	27	2,9
	USP Dzrékpo	4	0,4
	CMS Togoville	2	0,2
	CMS Akoumapé	13	1,4
	CHP Anèho	38	4,0
	Poly. Anèho	5	0,5
	Grand Lomé	Poly. Agoè Démakpoè	7
CMS Agoè		32	3,4
CMS Cacavéli		17	1,8
CMS Adidogomè		30	3,2
CMS Djidjolé		1	0,1
CMS Attikoumé		2	0,2
CMS Doumasséssé		6	0,6
CS Lomé		16	1,7
CS Kodjoviakopé		11	1,2
CMS Amoutivé		23	2,4
HP de Bè		34	3,6
CMS Bè-Kpota		14	1,5
CS Adakpamè		25	2,6
CMS Baguida		27	2,9
CMS Adamavo		0	0,0
CS Nukafu		6	0,6
LNR-TB		129	13,7
TOTAL		944	100,0

Annexe 2 : Fiche d'enquête

MINISTERE DE LA SANTE, DE L'HYGIENE PUBLIQUE
TOGOLAISE
ET DE L'ACCES UNIVERSEL AUX SOINS

REPUBLIQUE

Travail Liberté Patrie

CABINET

SECRETARIAT GENERAL

DIRECTION GENERALE DE L'ACTION SANITAIRE

DIRECTION DE LA LUTTE CONTRE LA MALADIE ET
DES PROGRAMMES DE SANTE PUBLIQUE

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

01 BP : 2271 Lomé 01 Tél. : 0022822.23.22.30 Fax : 00228 22 21 63 83

FICHE D'ENQUETE

Nom du site : Code du site :

A. IDENTIFICATION DU PATIENT

1 Nom et Prénoms :

2 Numéro d'identification du patient :

3 Date d'enregistrement :/...../.....(JJ/MM/AAAA)

4 Sexe : Masculin Fémin

5 Age :ans

6 Niveau d'instruction :

7 Profession:

8 Date de recueil des expectorations :

Echantillon 1 :/...../.....(JJ/MM/AAAA)

Echantillon 2 :/...../.....(JJ/MM/AAAA)

9 Sujet séropositif connu : Oui Non

10 Pays de naissance :

11 Nationalité :

12 Facteurs de risque (Cocher la ou les cases)

13 Abus d'alcool : Diabète : Tabagism Toxicoma

14 Séjour dans une prison : Oui Non

B. ANAMNESE DONNEE PAR LE PATIENT

15 B1. Le patient a-t-il été traité précédemment contre la TB ? Non Oui

16 Si la réponse est non, allez en B2, si la réponse est oui, allez en C.

17 B2. Anamnèse normalisée

- Depuis combien de temps êtes-vous malade ?.....
- Avez-vous déjà eu les mêmes symptômes avant cet épisode ?.....
- Avez-vous eu d'autres symptômes de maladie pulmonaire avant cet épisode (hémoptysie, douleur thoracique, tout) ?
- Avez-vous déjà eu des examens d'expectorations avant cet épisode ?.....
- Avez-vous déjà pris des antituberculeux pendant plus d'un mois ?
- 18 Si oui, de quel médicament s'agissait-il ?.....
- Avez-vous déjà eu des injections pendant plus d'un mois ?.....
- 19

20 Le patient s'est-il souvenu d'un traitement antérieur contre la TB à la suite de ces questions ?

21 Oui Non

C. DOSSIERS MEDICAUX

22 Après une vérification extensive de tous les fichiers médicaux et autres documents disponibles dans le centre de santé, avez-vous découvert que le patient avait été enregistré auparavant pour un traitement antituberculeux ? Oui Non

23 Numéro d'enregistrement de la tuberculose antérieure

D. DECISION FINALE

24 D1. Le patient a été précédemment traité contre la tuberculose pendant plus d'un mois :

25 OUI (la réponse aux questions B1 ou B2 et / ou C a été « oui »)

26 NON (la réponse aux questions B1 ou B2 et /ou C a été « non »)

27 Incertain

28 S'il a été répondu « Oui » à la question B1 ou B2, quel a été le type le plus récent de schéma thérapeutique reçu et la date de début du traitement ?

Schéma thérapeutique contre tuberculose pharmacosensible :

Nouveau Précédemment traité

Schéma thérapeutique contre tuberculose pharmacorésistante :

Nouveau Précédemment traité

Date : /..... /..... (Jour/ Mois/ Année

29 S'il a été répondu « Oui » à la question B1 ou B2, quelle a été l'issue du traitement précédent ?

Guérison

Achèvement du traitement

Echec du traitement

Perdu de vue

Non évalué

30 Résultats du test de dépistage du VIH

VIH 1 VIH VIH1+VII Nég Indéter ée

E. RESULTATS DE LABORATOIRE

31 N° de registre de laboratoire/Code du site :.....

Date	Echantillon	Aspect macroscopique*	Résultat				
			Nég	1-9	+	++	+++
	Bacillo 1						
	Bacillo 2						
	Xpert MTB/RIF		Neg	MTB Pos RIF :			

32 Date d'envoi de l'échantillon au LNR-TB.....

33 Nom, prénom et signature du technicien

Annexe 3 : Algorithme de l'enquête

