

**Prise en charge de la tuberculose multirésistante chez l'enfant : à propos d'un cas au
Centre Hospitalier National de Pikine, Dakar Sénégal
Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a case report Centre
Hospitalier National de Pikine, Dakar Sénégal**

Ly F¹, Cissé D F¹, Camara B¹

1 : Service de Pédiatrie Centre Hospitalier National de Pikine, Dakar Sénégal

Correspondance: Fatou Ly, Email : fatouly@ymail.com Tel 00221776509950 Dakar/Sénégal

RESUME

La tuberculose reste encore un problème de santé prioritaire au Sénégal avec un nouveau défi de lutte contre la tuberculose multi résistante. Il est rapporté ici l'observation d'une fille de huit ans traitée pour un premier épisode de tuberculose. L'échec du traitement de première ligne a été déclaré après positivité du frottis de contrôle et le diagnostic de TBMR retenu devant les tests de sensibilité effectués montrant une résistance à la Rifampicine au Genexpert et une double résistance à l'Isoniazide et à la Rifampicine au génotypage MTBDR plus et au test diagnostique in vitro Xpert MTB/RIF. Malgré toutes les difficultés, l'évolution a été globalement favorable après traitement de deuxième ligne. Au vu de cette observation, l'espoir de l'atteinte des objectifs de la stratégie mondiale « STOP TB » est possible.

Mots clés : TBMR; Xpert MTB/RIF; Schéma long

SUMMARY

Tuberculosis remains a priority health problem in Senegal with a new challenge in the fight against multidrug-resistant tuberculosis. It was reported here the case of an eight year-old girl treated for a first episode of tuberculosis. The failure of first-line treatment was declared after control smear positivity and the diagnosis of MDR-TB retained after the sensitivity tests performed showing resistance to Rifampicin in Geneexpert and double resistance to Isoniazide in genotyping MTBDR plus and diagnostic in vitro Xpert MTB/RIF test. Despite all the difficulties the evolution was generally favorable after second-line treatment. In view of this observation, the achievement "STOP TB" objective looks feasible.

Key words: TBMR; Xpert MTB/RIF test; Long course regimen.

INTRODUCTION

La tuberculose reste un problème de santé prioritaire au Sénégal de par sa fréquence et sa mortalité. En 2016, on estimait à 10,4 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose dans le monde, dont 1 million (10 %) chez les enfants. En Afrique sub-saharienne, cette proportion, toutes formes confondues, est estimée à environ 11% des cas (avec des extrêmes de 10 à 20%). Sur les 1,3 millions de décès par tuberculose dans le monde, il a été enregistré 200 décès d'enfants par jour [1]. Le problème que pose également la tuberculose est lié à la sous notification des cas particulièrement chez les enfants. En effet, sur 1 million de nouveaux cas estimés en 2016, seuls 359.000 (36%) ont été notifiés dans le monde chez l'enfant avec 70.000 décès soit, 8% du nombre total de décès [1]. Au Sénégal, le

nombre de nouveaux cas de tuberculose, toutes formes confondues, a augmenté de 6.181 en 1991 à 13.235 en 2015, soit plus de 289 nouveaux cas par an (+3,4% par an). En 2017, le nombre de cas attendus était estimé à plus de 20.000, soit une incidence de 140 nouveaux cas de tuberculose pour 100.000 habitants [2]. Mais il y a un gap important avec 13.235 cas enregistrés. Cette sous notification concerne principalement les enfants. En effet l'objectif de détection fixé à 10% de la cible, est actuellement inférieur à 5%. Par ailleurs, depuis 2010, un défi nouveau est apparu dans la lutte contre la tuberculose avec des cas de tuberculose multirésistante (TB-MR). Le premier cas pédiatrique a été noté en 2015 et depuis, ce nombre est passé à 6 cas, représentant 1,2% des 504 cas de TB-MR déclarés au Sénégal en fin 2017 [2]. Il est

rapporté ici le premier cas et l'expérience tirée de sa prise en charge.

OBSERVATION

Il s'agissait d'une fille, qui avait consulté pour la première fois en septembre 2013 à l'âge de sept ans pour une toux chronique et une fièvre à prédominance nocturne. Il n'y avait pas d'altération de l'état général. Son poids était de 24 kg, sa taille de 132 cm, son périmètre brachial de 19,5 cm et sa tension artérielle de 110/60 mm Hg. Le frottis des expectorations était positif et le diagnostic de tuberculose était retenu. Elle était régulièrement suivie dans une autre structure pour un diabète insulino-dépendant diagnostiqué 3 ans avant. La sérologie rétrovirale était négative. Sa mère avait été traitée à deux reprises pour une tuberculose et était décédée trois ans avant le début de la maladie de l'enfant sans que l'on puisse savoir si elle développait une forme multirésistante. Le père était vivant et bien portant.

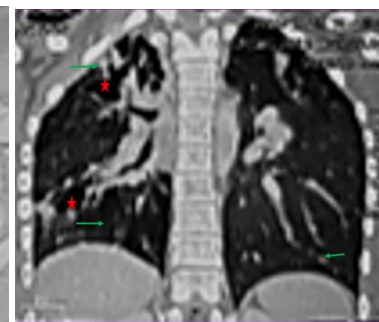
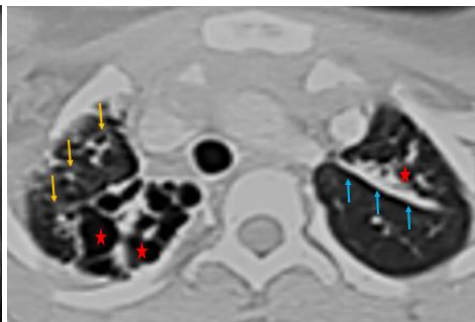
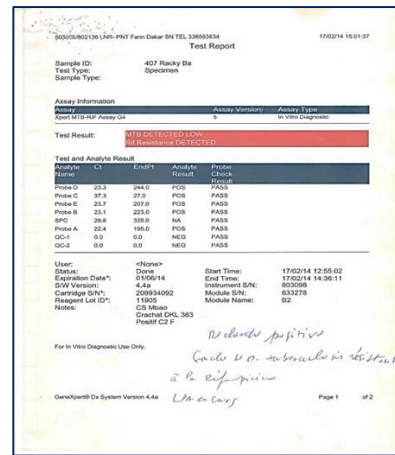
Au sixième mois, devant la positivité du frottis de contrôle, l'échec du traitement de première ligne était déclaré. Les tests de sensibilité effectués montraient une résistance à la Rifampicine au Genexpert et une double résistance à l'Isoniazide et à la Rifampicine au génotypage MTBDR plus (Figure 1) et au test diagnostique in vitro Xpert MTB/RIF (Figure 2) comme recommandé par l'OMS. Ainsi le diagnostic de TB-MR était retenu. La réalisation d'un bilan paraclinique avait objectivé un taux d'hémoglobine à 10,2g/dl, une fonction hépatique et rénale normales avec ASAT : 25UI/l, ALAT: 32UI/l, azotémie : 0,2 g/l et créatininémie: 8mg/l.

Après enquête sociale et signature d'une lettre de consentement par son père, son dossier avait été présenté le 27 mars 2014 au comité de pilotage de la prise en charge de la TB-MR du Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNT).

Leur accord avait permis la mise sous traitement de deuxième ligne, qui était débuté le 15 avril 2014. Elle avait reçu de l'amikacine (Am) de la levofloxacine (Lfx), de l'Ethionamine (Eto), de la Cyclosérine (Cs), de l'Acide para-amino-salicylique (PAS) et de la Pyrazinamide (Z) selon le schéma thérapeutique long. Faute d'expérience antérieure de ce traitement chez les enfants et pour prévenir des effets secondaires possibles, nous avons fractionné en 3 prises les doses journalières de PAS au lieu de deux et donné la dose minimale de l'Amikacine 15 mg/kg et cela 5 jours par semaine, avec ajustement progressif en fonction de leur tolérance.

En cours de traitement elle avait présenté une légère surdité de transmission droite à l'audiométrie au deuxième mois qui avait disparu au contrôle six mois après ; de même qu'une hypothyroïdie qui était restée équilibrée sous Lévothyrox jusqu'à la fin de son traitement. Par ailleurs elle avait eu des effets indésirables mineurs à type de vomissements et de céphalées répétitifs, résolutifs sous traitement symptomatique. Avec ce protocole le frottis était négatif au deuxième mois et notre patiente était déclarée guérie par le comité de pilotage de la prise en charge de la TB-MR au dix-neuvième mois.

Dans son bilan de contrôle, la radiographie du thorax et la tomodensitométrie (TDM) pulmonaire montrait des séquelles à type de dilatation des bronches au niveau du lobe supérieur droit, des opacités réticulées rétractiles et une atélectasie en « bande » apicale gauche (figures 3, 4, 5). Ces séquelles évoluaient bien sous kinésithérapie respiratoire. Schéma thérapeutique : Am- Lfx- Eto- Cs- PAS- Z pendant 6 mois et Lfx- Eto- PAS- Z pendant 14 mois.



Parmi les défis de la lutte antituberculeuse, les formes multirésistantes deviennent des menaces réelles. Selon le dernier rapport mondial de l'OMS sur la tuberculose en 2017, 490 000 cas de tuberculose multirésistante (TB-MR) étaient attendus en plus des 110 000 cas de tuberculose monorésistante à la Rifampicine (TB-RR) [1].

Au Sénégal, la dernière enquête de prévalence de la résistance aux antituberculeux de première ligne menée en 2014 avait montré une prévalence de 0,9% de TB-MR/RR chez les nouveaux cas et 19% chez les cas déjà traités, soit une estimation de près de 250 cas attendus chaque année [2]. Chez les enfants c'est le premier cas dépisté en 2015 et suivi jusqu'à la fin de son traitement en 2017 sur une série de six enfants dépistés à ce jour soit 1,2% des 504 enfants dépistés pour tuberculose [2]. Cette observation est une illustration des défis de la

lutte contre la tuberculose au Sénégal par le dépistage actif des sujets contacts d'un cas index et le diagnostic précoce des formes multirésistantes. En effet, il a fallu attendre trois ans après le décès de sa mère, considérée comme le cas source de la maladie, pour poser le diagnostic de la maladie chez cette dernière. Elle aurait été prise en charge précocement si un dépistage systématique des sujets contacts notamment de la mère était fait. Au Sénégal, le PNT rapporte qu'un tiers des cas incidents n'est pas détecté. L'insuffisance du dépistage de la tuberculose est beaucoup plus accentuée chez les groupes à risque et les populations vulnérables, notamment les enfants, faute d'une gestion correcte des sujets contacts. Ces insuffisances importantes sont liées à la non application de directives nationales et à une faible capacitation du personnel de santé [2]. Les données des dernières enquêtes menées montrent que les tendances de détection des cas stagnent, chaque année.

environ 40% des malades TB attendus, tous âges confondus, ne sont pas diagnostiqués [2]. Cette difficulté diagnostique de la tuberculose de l'enfant avant l'accès au test Xpert MTB / RIF était rapportée par deux autres auteurs [3, 4]. En 2010, ce test a révolutionné la prise en charge de la tuberculose dans la plupart des pays qui en disposent en permettant un diagnostic de la tuberculose sous toutes ses formes. Depuis cette date, l'OMS recommande de faire ce test chez tous les sujets présentant des signes évocateurs et les sujets contacts pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire de l'adulte. C'est en 2013 que cette disposition a été étendue à l'enfant et pour le diagnostic des formes extra pulmonaires [1]. La mère, cas source, était décédée après échec de deux séquences de traitement sans que l'on puisse affirmer la multi résistance faute de ce moyen diagnostique à l'époque. Cette fillette, par contre avait pu en bénéficier, même si la réalisation était relativement tardive (au sixième mois). La mise en place du test Xpert MTB/RIF comme dans la plupart des régions du Sénégal et sa gratuité ont permis au PNT de le positionner comme test de diagnostic systématique devant tout cas présumé de tuberculose. Cette stratégie permet de dépister précocement les TB-MR [5]. L'importance de ce test a été relevé par Altet [6], qui affirmait qu'il peut détecter environ 75% des enfants avec une culture positive et 3 fois plus que ceux ayant un frottis positif. Silmani [7] au Maroc rapportait également la difficulté de confirmation bactériologique de la TB-MR aux médicaments chez les enfants comparativement aux adultes lorsque cela est basé sur l'examen direct, la culture et l'antibiogramme. Selon cet auteur, c'est la difficulté d'obtenir les sécrétions respiratoires qui en est la principale cause.

En Afrique du Sud un auteur [8] avait rapporté les mêmes contraintes diagnostiques chez l'enfant avant la mise en place du test Xpert et la plupart du temps, un traitement empirique de TB-MR était administré aux enfants quand le cas source présentait des signes de résistance aux antituberculeux. Dans la présente observation l'enfant avait bénéficié des médicaments de deuxième ligne, mis à sa disposition gratuitement par le PNT. Depuis 2010,

avec l'émergence des premiers cas de TB-MR, ce programme a établi une politique de gratuité en faveur des patients après leur enrôlement par un comité de pilotage technique. La principale difficulté à laquelle nous étions confrontés était l'absence d'un protocole et de formes galéniques pour enfant. Nous avons donc adopté un régime adulte chez notre patiente en ambulatoire grâce à la stratégie du traitement directement observé au niveau des centres de traitement des structures de santé. Nous avons pu relever deux défis : la disponibilité du personnel de santé tous les jours pour assurer le traitement même le week-end ou les jours de fête et la compliance de la patiente au traitement malgré les effets secondaires. Ces deux conditions n'étant pas toujours réunies en ambulatoire, certains auteurs avaient opté pour une hospitalisation de quatre à six mois pour gérer des effets secondaires éventuels des produits injectables [7].

Chez la patiente, malgré le traitement long de vingt mois qui était la règle avant 2018 et un terrain de diabète, les médicaments étaient relativement bien tolérés [1]. Les seules manifestations préoccupantes que nous avons enregistrées étaient d'une part une hypoacousie qui était restée stable pendant la phase du traitement injectable puis avait disparu à la fin de cette étape et d'autre part une hypothyroïdie qui avait vite régressé sous traitement hormonal. Cependant notre patiente avait présenté une séquelle à type de dilatation des bronches au niveau du lobe supérieur du poumon droit. Une étude Sud-africaine portant sur une cohorte de 149 enfants présentant une TB-MR, dont certains étaient affectés par le VIH, avait retrouvé la bonne tolérance et l'efficacité de ce traitement long avec un taux de guérison de 90% et seulement 2% de décès, résultat confirmés par d'autres travaux [9, 10]. Dans une méta-analyse, des résultats plus mitigés avec un taux de 67 et 81% de guérison, 5 à 9% de décès et 39,1% d'effets secondaires ont été rapportés. Cependant il avait été noté que l'essentiel de ces effets secondaires étaient représentés par des troubles digestifs mineurs à type de nausées et vomissements [11]. Ainsi il peut être retenu que le traitement de la TB-MR, malgré la pré-

sence de molécules susceptibles de donner des effets secondaires graves, est assez bien toléré chez l'enfant. Au vu du résultat obtenu chez ce malade et des données de la littérature, la prise en charge de la TB-MR paraît efficace. L'institution actuellement au Sénégal d'un protocole avec un schéma court de neuf mois par le PNT permet d'espérer avoir un plus grand nombre de succès avec une plus grande compliance des patients au traitement particulièrement les enfants.

CONCLUSION

L'organisation pratique et le leadership des responsables du PNT ont permis d'avoir au Sénégal le moyen diagnostique de référence le Test Xpert et des molécules de deuxième ligne qui ont été mis à la disposition des patients gratuitement. Grâce à ces mesures nous avons pu prendre en charge avec succès le premier cas de TBMR chez un enfant malgré toutes les appréhensions au début d'une non adhésion au traitement ou de son arrêt pour des effets secondaires graves. L'espoir est alors permis d'avoir de très bons résultats avec la mise en place des initiatives recommandées pour atteindre les objectifs de la stratégie mondiale « STOP TB » notamment ceux relatifs à la lutte contre la tuberculose multirésistante.

REFERENCES

1. WHO : Global tuberculosis report 2017, 147 p.
2. MSAS Plan stratégique National tuberculose 2018-2022; document du Ministère de la Santé et l'Action Sociale du Sénégal, 2018, 87 p.
3. Nelson L J, Wells C D. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int.J.Tuberc.Lung.Dis.*, 2004 May; 8(5) :636-47.
4. Zellweger P, Barben J, Hammer J. Diagnostic et traitement de la tuberculose chez l'enfant *Paediatrica*, 2007;18,4 : 22-24.
5. Bibliothèque de l'OMS Tuberculose : lignes directrices relatives à la surveillance de la pharmacorésistance - 5e édition. Organisation mondiale de la Santé 2015. ISBN 978 92 4 254913 3.
6. Albert N. Drug resistant tuberculosis: treatment and management of childhood contacts, 2013, 14,2 :28-30.
7. Silmani H, Bricha M, Squalli F E, Hammi S, Bourkadi J E. Tuberculose multirésistante chez l'enfant: à propos de deux cas. *Pan Afr Med J*, 2016; 23 : 126.
8. Schaaf H S, Marais B J. Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a survival guide for paediatricians. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12 :31-8.
9. Seddon J A, Hesseling A C, Godfrey Faussett P, Schaaf H S. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study, *Thorax*,2014; 69 : 458-64.
10. Furin J J, Mitnick C D, Shin S S et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J. Tuberc Lung Dis*, 2001; 5 : 648-55.
11. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis.