

Résistance primaire aux traitements antituberculeux en Côte d'Ivoire. Une enquête nationale.

Rapport final - Juillet 1997

Coulibaly D ¹, Dosso M ², Bonard D ³, Msellati P ⁴, Bamba A ¹, Peyre M ⁵,
Vincent V ⁶, Boulahbal F ⁷, Trebucq A ⁷, Coulibaly IM ¹.

1 Programme National de lutte contre la Tuberculose (Programme National
de Lutte contre le SIDA, les MST et la Tuberculose), Abidjan, Côte d'Ivoire

2 Laboratoire de Mycobactéries, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire

3 Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les Maladies
Opportunistes (CeDReS), Abidjan, Côte d'Ivoire

4 ORSTOM Petit-Bassam, Grand Programme SIDA ORSTOM, Abidjan, Côte
d'Ivoire

5 Coopération française/Projet Santé Abidjan

6 Centre National de référence des Mycobactéries, Institut Pasteur de Paris,
France

7 Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires,
Paris, France

Recherche financée par la Coopération française (Projet Santé Abidjan)

Fonds Documentaire ORSTOM

Cote: A* 1570 2 Ex: 1



1 23 Juillet 1997

Groupe d'Etude Ivoirien sur les résistances aux antituberculeux

Programme National de Lutte contre le SIDA, les MST et la Tuberculose

Drs Coulibaly, Douhourou, Bamba

Centres Anti-Tuberculeux et Bases de Santé Rurale

Drs Abihi, Akoto, Brindou, Diarra, Kamate, Kouadio, Kouakou, Mobio, Moh, N'Gbo, San
Koffi, Touré, Traore, Zahui
MM Emian et Gueu

CeDReS - CHU de Treichville

Dr Bonard, Dr Combe, Dr Smets

ORSTOM Petit Bassam, Abidjan, Côte d'Ivoire/GP SIDA ORSTOM

Dr Msellati

Institut Pasteur de Côte d'Ivoire

Pr Dosso, Dr Bouzid, M Koffi, M Kouassi

Projet Santé Abidjan, Coopération française

Dr Peyre

Laboratoire Supra National de Référence

Centre National de référence des mycobactéries, Institut Pasteur de Paris

Dr Vincent

Soutien méthodologique

Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires : Professeur
Boulaïbal (Institut Pasteur d'Alger) et Docteur Trébuq, conseiller Tuberculose.

Remerciements

Les auteurs de ce rapport souhaitent remercier les personnels des Bases de Santé Rurale, des Centres Anti-Tuberculeux, du CeDreS, de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire et de l'Institut Pasteur de Paris qui ont participé à ce travail d'une manière ou d'une autre ainsi que M Groupessie B, cartographe à l'ORSTOM. Ils remercient la Coopération française qui a, par le Projet Santé Abidjan, financé cette étude. Ils souhaitent également remercier le comité national de lutte contre la tuberculose ivoirien, l'ORSTOM, l'Institut Pasteur de Paris et l'Union Internationale de Lutte contre la Tuberculose pour les financements complémentaires qu'ils ont pu fournir pour réussir l'achèvement de ce travail. Ils remercient également le Dr Thierry Berche qui a soutenu la réalisation de ce travail et le projet Rétro-CI pour la réalisation des sérologies pour l'infection par le VIH. Enfin tous nos remerciements au Dr Geneviève Chêne (U INSERM 330) pour l'aide statistique qu'elle nous a apporté.

Table des matières

Justification du projet.....	6
Objectif général.....	8
Objectifs spécifiques.....	8
Méthodologie.....	9
Définitions.....	9
Population étudiée.....	9
Nombre de sujets.....	9
Critères d'inclusion.....	10
Recueil des informations à l'admission et des prélèvements.....	11
Recherche d'anticorps anti-VIH.....	11
Numérotation des dossiers.....	12
Conditions de réalisation.....	13
Transport des échantillons vers les laboratoires de culture.....	14
Tâches des laboratoires de culture.....	14
Méthodes Biologiques.....	14
Arrivée des prélèvements au laboratoire.....	14
Manipulations techniques.....	15
Examen direct.....	15
Mise en culture.....	15
Test d'identification des espèces.....	15
Réalisation des antibiogrammes.....	16
Notification des informations.....	16
Evaluation du déroulement de l'enquête.....	17
Comité de pilotage de l'enquête.....	17
Collaborations.....	17
Résultats	19
Description de la population de patients tuberculeux inclus.....	19
Description des prélèvements reçus.....	19
Taux de résistances par antibiotique.....	20
Comparaison des résultats des laboratoires ivoiriens et du LSN.....	23
Répartition des souches selon les espèces de mycobactéries.....	23
Discussion.....	25
Conclusions.....	27
Recommandations.....	28
Bibliographie.....	29

Annexes	31
Annexe 1 Selection des grappes pour l'étude sur les resistances primaires....	32
Annexe 2 Fiche d'inclusion.....	33
Annexe 3 Fiche d'accompagnement des crachats.....	37
Annexe 4 Résultats du laboratoire de culture.....	38
Annexe 5 Fiche de transmission des souches au laboratoire supranational....	40
Annexe 6 Répartition géographique des lieux de recrutement.....	42
Annexe 7 Calendrier de recrutement des cas pour la résistance primaire.....	43

Justification du projet

Une connaissance des niveaux de résistance primaire et acquise des souches de *Mycobacterium tuberculosis* est essentielle pour évaluer et améliorer les performances d'un programme national de lutte antituberculeuse (1). Cette connaissance permet de vérifier que le traitement utilisé par le programme est adapté à la situation épidémiologique du pays. Enfin, l'émergence de souches multirésistantes, responsables en particulier d'épidémies nosocomiales de tuberculose (2) justifie également une telle investigation.

La Côte d'Ivoire présente un intérêt particulier dans l'étude des résistances au bacille tuberculeux. C'est l'un des rares pays d'Afrique subsaharienne à avoir un programme national de lutte antituberculeuse qui fonctionne depuis de nombreuses années ; conditions nécessaires pour effectuer un échantillonnage correct des patients de manière à obtenir une réelle représentativité des souches de bacilles circulants.

D'autre part, en Côte d'Ivoire, considérée, à l'instar de tous les pays en voie de développement comme appartenant aux pays à haute prévalence de tuberculose, le Programme National de lutte contre la Tuberculose utilise la rifampicine sous forme combinée à l'isoniazide depuis 1985 sans supervision directe des prises du médicament au sens strict du terme. Nous avons très peu d'expérience sur le développement de la résistance à la rifampicine dans les pays à haute prévalence lorsque ce produit est largement utilisé. Il est essentiel d'étudier le niveau de résistance à la rifampicine dans ce contexte afin d'adapter le cas échéant la stratégie thérapeutique du PNT à cette situation.

Enfin, à Abidjan et en Côte d'Ivoire, l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et le SIDA sont apparus en tant qu'épidémie vers 1987 (3). L'importance du lien entre le VIH et la tuberculose est aujourd'hui bien connu, en particulier en Côte d'Ivoire (4-5). Une étude menée en Côte d'Ivoire sur les résistances aux antituberculeux n'a pas montré de différences entre les sujets séropositifs et séronégatifs pour le VIH mais ce n'est pas le cas dans les pays industrialisés où il semble que les sujets infectés par le VIH développent plus souvent une tuberculose multirésistante.

Des travaux menés à Abidjan par deux équipes distinctes ont montré des niveaux de résistance non négligeables. Ces études portent sur des échantillons restreints et leur représentativité est discutable : en 1989, Braun et collègues ont collecté 60 crachats de nouveaux cas à frottis positifs recrutés dans les deux CAT d'Abidjan. Parmi les 49 souches qui ont poussé, toutes identifiées *M tuberculosis*, 20% des souches étaient

OBJECTIF GÉNÉRAL

Mesurer le taux de prévalence de la résistance primaire du bacille tuberculeux aux antibiotiques utilisés par le Programme National de lutte contre la Tuberculose (PNT).

OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

1) Mesurer le taux de prévalence de la résistance primaire de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques suivants : Streptomycine, Isoniazide, Rifampicine, Ethambutol et Pyrazinamide.

2) Comparer les taux de résistance primaire entre les sujets infectés par le VIH et les sujets indemmes de cette infection.

3) Identifier les souches du complexe *tuberculosis* circulant en Côte d'Ivoire.

4) Développer les capacités techniques des laboratoires impliqués dans cette recherche, dont le Laboratoire National de Référence du PNLT en matière de culture de mycobactéries et de sensibilité aux antibiotiques, et mettre en place un système externe de contrôle de qualité.

5) Modifier si nécessaire les régimes thérapeutiques standardisés du PNLT en fonction des résultats de cette étude

Méthodologie

Définitions

Résistance primaire : existence d'une résistance à un ou plusieurs médicaments anti-tuberculeux chez un malade qui n'a jamais reçu de chimiothérapie antituberculeuse auparavant (ou pendant moins d'un mois).

Résistance acquise : existence d'une résistance à un ou plusieurs médicaments anti-tuberculeux chez un malade qui a reçu une chimiothérapie antituberculeuse pendant plus d'un mois auparavant.

Tout a été mis en oeuvre pour identifier les patients ayant déjà été traités et différencier résistance primaire et résistance acquise à l'aide du questionnaire d'inclusion et par un second interrogatoire des patients lorsqu'ils étaient identifiés comme multirésistants.

Population étudiée

Les directives du Programme National de Lutte contre la Tuberculose s'appliquant au niveau national, l'étude a porté sur des souches collectées sur l'ensemble du pays. Au delà de la pré-enquête qui a eu lieu de décembre 1994 à février 1995, l'étude proprement dite, de type transversal, a été réalisée de mai 1995 à mai 1996, en termes de recrutement des patients du volet "résistances primaires" de l'étude. De mai 1996 à avril 1997, les différents contrôles internes et externes, d'un point de vue épidémiologique, clinique et biologique, nécessaires à la validation de l'enquête ont été menés.

Nombre de sujets

La technique d'échantillonnage par sondages en grappe adaptée du Programme Elargi de Vaccination a été retenue car elle permet d'associer une bonne faisabilité et une représentativité nationale (8).

Pour pouvoir détecter un niveau de résistance de 3% avec un intervalle de confiance de 2% au sein d'une population de 6500 nouveaux patients tuberculeux pulmonaires à bacilloscopie positive (soit un niveau de résistance compris entre 1 et 5%), nous avons estimé qu'il était nécessaire de tester aléatoirement 280 sujets. Au total, pour compenser les déperditions éventuelles liées à différents problèmes techniques, un total de 360 personnes a été retenu pour cette étude, soit 30 grappes de 12 personnes chacune (cf annexe 1 pour le tirage des grappes).

Les souches ont été collectées consécutivement grappe par grappe. Une fois le premier sujet de la grappe recruté, les 11 autres personnes consécutives répondant aux critères d'inclusion indiqués ci-dessous ont été incluses. Le démarrage de la collecte d'une grappe a été initiée un mois donné (cf chronogramme des grappes en annexe 7). La collecte de la grappe pouvait durer plus d'un mois, jusqu'à l'inclusion de 12 sujets répondant aux critères d'inclusion.

Critères d'inclusion

Tout patient présentant une Tuberculose Pulmonaire à Microscopie positive (TPM+), y compris les enfants, enregistré comme nouveau cas dans le Registre de la Tuberculose durant la période de l'étude.

Pour affirmer qu'il s'agissait d'une TPM+, il était nécessaire d'avoir 2 lames positives comportant chacune au minimum 3 bacilles acido-alcool résistants pour 100 champs.

Remplacement des cas dans les grappes :

Les cas inclus étaient tous les cas consécutifs répondant aux critères d'inclusion. Le remplacement des cas inclus durant la phase d'admission a été limité aux cas pour lesquels :

- 1) les crachats arrivés au Laboratoire Central de Référence étaient détériorés au cours du transport
- 2) les tubes de cultures étaient contaminés
- 3) les cultures étaient négatives

Dans ces cas, et uniquement dans ces cas, un malade à la fin de la phase d'admission remplaçait celui pour lequel les prélèvements s'étaient révélés défectueux. Ce remplacement des cas était décidé par le Comité de Suivi et notifié au Centre participant responsable de la collecte de la grappe à laquelle le prélèvement défectueux appartenait. Les numéros attribués poursuivaient la numérotation de la grappe. Dans deux cas les numéros attribués l'ont été selon un mode différent. Au CAT d'Adjame, les patients 1/96 à 2/96 correspondent au remplacement des prélèvements défectueux antérieurs. Au CAT de Korhogo, une grappe entière a été ajoutée devant le nombre très important de cultures négatives et les patients ont été répartis dans les deux grappes initiales.

Recueil des informations à l'admission et des prélèvements

Pour tout patient inclus dans cette étude, les examens suivants ont été réalisés avant le début du traitement (ou de sa reprise)

Pour chaque patient sélectionné dans cet échantillon, un questionnaire standardisé a été rempli. Ce questionnaire (cf annexe 2) a été conçu pour aborder le problème d'un traitement antérieur par des médicaments antituberculeux sous différents angles. Ce n'était qu'à la fin du questionnaire que le patient pouvait être considéré comme un vrai nouveau cas et inclus dans la grappe en cours. Si le patient apparaissait comme ayant déjà été traité pour tuberculose, il était classé dans l'une des 3 catégories d'anciens cas : rechute, échec ou défaillant et exclu du présent travail.

un examen clinique et le remplissage du questionnaire standardisé (cf annexe 2)

2 échantillons de crachats collectés dans des crachoirs spécifiquement adaptés pour les transports et adressés pour culture au laboratoires de culture désigné.

un formulaire de demande d'examen bactériologique adressé en même temps que les échantillons de crachats au laboratoire de culture désigné.

un prélèvement sanguin sur tube sec pour les sérologies VIH-1 et VIH-2 (excepté dans les bases de santé rurale)

une radiographie pulmonaire de face

Recherche d'anticorps anti-VIH

La recherche d'anticorps anti-VIH a été effectuée selon les modalités habituelles en usage au sein du PNLT. Pour les Centres Anti-Tuberculeux participants, les sérologies sont effectuées en routine par le projet Retro-CI et il n'a pas été nécessaire de modifier ce processus. Le résultat du test pour le VIH a été communiqué pour chaque patient au coordonnateur de l'étude dès qu'il parvenait au CAT. Pour les bases de Santé rurale, qui doivent collecter 9 grappes sur les 30 prévues, les sérologies sont actuellement très peu pratiquées et relèvent de la décision des cliniciens. Il n'est pas paru souhaitable de modifier les pratiques en cours en matière de VIH dans le cadre de cette enquête puisque la poursuite de cette activité ne pouvait pas être poursuivie dans le long terme. Il n'a donc pas été pratiqué de test sérologique à la recherche des anticorps pour le VIH chez les patients recrutés dans les bases de santé rurale.

Numérotation des dossiers

Une attention particulière a été portée au système de notification et tout particulièrement aux types de numéros utilisés. Les termes employés par la suite correspondent aux définitions suivantes:

Registre de la Tuberculose : c'est le registre de déclaration des cas, à couverture verte plastifiée, qui est en place dans chaque centre prenant en charge des tuberculeux et qui est utilisé pour les déclarations statistiques et les analyses de cohorte.

N° du Registre de la Tuberculose : c'est le numéro d'enregistrement de ce registre.

Registre du Laboratoire : c'est le registre dans lequel sont notés les demandes et les résultats des examens de crachat pour la demande de BAAR.

N° lab: c'est le numéro de la lame des patients du Registre du Laboratoire.

N° de l'enquête : c'est le numéro attribué à chaque sujet qui entre dans l'enquête. Il était donné à la fin du remplissage de la fiche "Inclusion dans l'étude" (cf Annexe 2).

pour l'enquête sur la résistance primaire: il est composé des 3 premières lettres du centre / du numéro de la grappe / du N° du sujet entrant dans l'enquête (compris entre 1 et 12 ou plus en cas de remplacement). Exemple: TRE/19/10 correspond au 10ème sujet de la grappe 19 du centre de Treichville.

Concernant l'attribution de ce numéro, lorsque le patient incluable était interrogé et qu'il était considéré comme nouveau cas, il était inclus dans l'étude dans son volet "étude de la résistance primaire". Pour les cas dont l'absence de contact avec les médicaments anti-tuberculeux n'était pas totalement établie, ces cas étaient considérés comme douteux. Ils étaient également inclus dans l'étude en tant que composant de la grappe en cours et se voyaient attribuer un numéro selon la procédure décrite plus haut. Leur dossier complet (y compris la radiographie pulmonaire) devait être transmis au comité de suivi qui vérifiait la classification de ce cas. Les patients qui à la suite de l'interrogatoire étaient classés comme "ancien cas" et inclus dans le volet "étude de la résistance acquise". Ils n'étaient donc pas incorporés dans la grappe en cours.

Tous les cas de résistance primaire à plus d'un antibiotique ont fait l'objet d'un contrôle en réinterrogeant le patient ou le médecin ayant inclus le patient.

N° attribué par le Laboratoire de Culture : c'est le numéro attribué pour les cultures et tests de sensibilité par le Laboratoire de culture.

Le responsable de la formation sanitaire enregistrait sur le "Registre de la Tuberculose" le patient mis au traitement. Il remplissait pour chaque cas admis à l'étude la fiche "Inclusion dans l'étude", donnant les informations concernant l'histoire de la maladie, la notion de traitement antituberculeux antérieur éventuel et la décision concernant le statut du malade classé comme déjà traité ou jamais traité.

Le malade était identifié par son nom, son prénom, âge et sexe, la structure qui le prenait en charge, le numéro du "Registre de la Tuberculose" du centre, la date de consultation.

Le numéro de l'enquête était porté sur tous les formulaires délivrés par le centre et, en particulier, reporté sur le formulaire intitulé "Feuille d'accompagnement des crachats au laboratoire de culture" (Annexe 3) et le formulaire de réponse de ce laboratoire "Résultats du laboratoire central" (Annexe 4). Il figurait sur l'étiquette de tous les prélèvements du malade. Ce numéro était gardé par le malade jusqu'à la sortie de l'étude.

Conditions de réalisation

Selon le tirage au sort des grappes, chaque grappe était collectée dans une structure de santé impliquée dans la lutte contre la tuberculose. La carte située en annexe 6 montre la répartition des grappes sur le territoire ivoirien. Six grappes étaient initiées par mois jusqu'à concurrence des 30 grappes prévues (cf annexe 7) . Une fois le premier sujet de la grappe recruté, les 11 suivants étaient les patients tuberculeux pulmonaires à bacilloscopie positive se présentant consécutivement dans la structure impliquée. Pour les grappes collectées dans les deux Centres Antituberculeux d'Abidjan, en raison du grand nombre de patients recrutés en quelques jours, une grappe était initiée en début de mois et une grappe le 15 du mois afin de ne pas recruter toutes les grappes prévues à la suite.

Transport des échantillons de crachats vers les laboratoires de culture

Les crachats destinés au laboratoire de culture étaient conservés au réfrigérateur et adressés au laboratoire de culture dans un délai inférieur à 5 jours après leur recueil. Les prélèvements de chaque malade étaient accompagnés du formulaire d'inclusion dans l'étude. Avant l'envoi des échantillons et des formulaires au laboratoire de culture, le contenu des crachoirs était vérifié comme étant de bonne qualité ainsi que le formulaire de déclaration correctement rempli et signé par le responsable du centre et daté.

Une fiche "Feuille d'accompagnement des crachats au laboratoire de culture" était également remplie, portant les mêmes informations sur l'identification du malade : la date des prélèvements, la date d'envoi des prélèvements au laboratoire de culture. Avant d'être envoyé avec les prélèvements, elle était également contrôlée pour vérifier l'absence d'erreur d'identification du malade et s'assurer que les informations portées sur l'étiquette des crachoirs correspondaient bien à celles portées sur la fiche d'accompagnement des crachats (numéro de l'enquête, nom et prénom, date du recueil du prélèvement).

Une copie de la fiche "Inclusion dans l'étude" et de la fiche d'accompagnement des crachats étaient gardées au centre de diagnostic.

Les prélèvements ont été transportés au Laboratoire de référence dans les 5 jours suivant le prélèvement, soit par l'acheminement habituel des structures périphériques vers les CAT soit par des moyens de transport spécifiques.

Tâches des laboratoires de culture

Le laboratoire de référence du PNLT et le CeDReS ont réalisé toutes les cultures et les tests de sensibilité. L'ensemble des procédures de réalisation d'antibiogramme ont été standardisées dans les deux laboratoires avec l'aide du Centre National de référence des Mycobactéries de l'Institut Pasteur de Paris. Les grappes étaient réparties également entre les 2 laboratoires (cf annexe 1 pour la répartition).

Méthodes Biologiques

Arrivée des prélèvements au laboratoire

Les prélèvements étaient acheminés au laboratoire dans un container isotherme.

Pour chaque sujet inclus, nous recevions deux prélèvements contenus dans 2 pots en plastique avec bouchon à vis accompagnés d'une fiche sur laquelle figurait les nom et prénoms du patient, le centre d'expédition, le numéro de l'enquête (3 premières lettres du centre et un numero d'inclusion) ; la richesse de la bacilloscopie.

Manipulations techniques

Examen direct

Un frottis était effectué sur chaque prélèvement, A et B, pour vérifier la bacilloscopie.

Mise en culture

Chaque prélèvement était décontaminé selon la procédure en vigueur dans le laboratoire (méthode de PETROFF pour l'IPCI et TACQUET et TISON pour le CeDReS).

Un ensemencement était pratiqué sur milieu de Löwenstein-Jensen (LJ) à raison de 2 ou 3 tubes par prélèvement (selon abondance du culot) et dont 1 tube de LJ enrichi au pyruvate de sodium à 1 % et incubé à 37°.

Une première lecture était faite le 3ème jour pour éliminer les contaminants et une 2ème lecture au 28 ème jour. A ce stade, les cultures positives étaient sorties pour effectuer l'antibiogramme (1 tube), les autres cultures étaient gardées jusqu'au 42ème jour pour la pratique des tests (Niacine et Nitrates réductase).

Les cultures toujours négatives au 42ème jour étaient gardées 60 jours.

Test d'identification des espèces

Seuls les tests permettant une discrimination des espèces du complexe *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) ont été mis en oeuvre, en particulier :

- le test de la niacine
- la recherche d'une nitrate-reductase
- l'étude de la sensibilité au TCH à 5 mg/l.

Réalisation des antibiogrammes

Un antibiogramme (à partir d'une des cultures positives A ou B) par patient était pratiqué selon la méthode des proportions (CANETTI et RIST) avec 3 dilutions 10^{-1} , 10^{-3} et 10^{-5} . Pour chaque dilution, deux tubes témoins sans antibiotiques et 5 tubes avec antibiotiques étaient ensemencés.

Les antibiotiques utilisés :

- l'isoniazide : (INH) à la concentration de 0,2 μg / ml
- la streptomycine (S) à la concentration de 4 μg / ml
- la rifampicine (RIFA) à la concentration de 40 μg /ml
- l'éthambutol (EMB) à la concentration de 2 μg / ml
- l'hydrazide de l'acide thiophène carboxylique (TCH) à la concentration de 5 mg/ml

Une première lecture était effectuée au 28ème jour et une 2ème lecture au 42ème jour. Le résultat définitif tenait compte de ces deux lectures.

Pour les souches présentant une résistance à l'un ou plusieurs de ces antibiotiques ou une sensibilité douteuse, le test de sensibilité était contrôlé pour le ou les antibiotiques concernés.

Toutes les souches issues de cette enquête ont été congelées à $- 80^{\circ}\text{C}$. Toutes les souches de la préenquête, toutes les souches résistantes et 10 % des souches sensibles ont été contrôlées à l'Institut Pasteur de Paris (IPP), retenu comme le laboratoire supra-national de référence. L'IPP a également pratiqué les antibiogrammes à la Pyrazinamide sur les prélèvements reçus.

Notification des informations

Un registre avait été ouvert dans lequel étaient enregistrés les prélèvements et les renseignements correspondants dès leur arrivée au laboratoire. Sur ce même registre, étaient notés le résultat des examens directs, des cultures au 28ème jour, 42ème ou 60ème jour, les contaminants, la date de l'ATB, les résultats des tests biochimiques et le résultat d'antibiogramme (réponse finale).

Pour les ATB, chaque patient inclus avait une fiche où figuraient les détails de l'ATB : le nombre de colonies par dilution pour chaque concentration d'antibiotiques et pour les témoins.

Les souches acheminées à l'IPP pour contrôle étaient accompagnées d'une fiche de synthèse (incluant l'identification et la réponse de la sensibilité aux antibiotiques avec le pourcentage de mutants résistants pour chaque antibiotique).

Evaluation du déroulement de l'enquête

Un certain nombre d'informations sur le travail effectué sur le terrain ont été collectées pour y apporter des améliorations en cours d'exécution de l'étude tel par exemple :

- délai de transport des échantillons
- qualité des crachats recueillis
- qualité de l'information transmise sur les fiches.
- contrôle de qualité des tests de sensibilité aux antibiotiques et des tests d'identification

Comité de pilotage de l'enquête

Des réunions périodiques de l'ensemble des investigateurs participant à l'étude se sont tenues régulièrement pour évaluer le travail accompli, la qualité de l'activité de recrutement des malades, la qualité du laboratoire et les résultats préliminaires. Elles ont fait l'objet de compte-rendus diffusés à l'ensemble des partenaires.

Collaborations

Une collaboration avec l'Union Internationale de Lutte contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires et le Centre National de référence des mycobactéries français, de l'Institut Pasteur de Paris ont permis, d'une part de mener cette étude avec un soutien méthodologique important et d'élaborer des stratégies dépassant le cadre national de la Côte d'Ivoire, et d'autre part de valider les techniques bactériologiques utilisées et de mener un contrôle de qualité des cultures et antibiogrammes effectués à Abidjan.

Une mission d'expertise d'une biologiste de l'Institut Pasteur de Paris et d'une représentante de l'Union Internationale contre la Tuberculose à Abidjan a eu lieu en Octobre 1994. Elle a permis de finaliser le protocole, d'assurer la validité des techniques utilisées dans les laboratoires de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire et du CeDReS et d'en vérifier la cohérence avec celles utilisées à Paris.

Une formation de trois semaines a été réalisée en novembre et décembre 1994 dans le laboratoire de référence de l'Institut Pasteur de Paris. Cette formation a permis à

un technicien en biologie de chaque laboratoire d'approfondir l'apprentissage des techniques de laboratoire utilisées.

Suite à cette mission d'expertise, une pré-enquête a été réalisée. Cette première phase portait sur le recrutement de deux grappes concernant la résistance primaire. Une grappe était recrutée à Abidjan, pour moitié dans chaque CAT. Une seconde grappe était recrutée à Bouaké. Cette pré-enquête a été réalisée du 16 janvier 1995 au 15 février 1995 en ce qui concerne le recrutement des patients. Elle a permis de valider le protocole retenu et d'identifier les problèmes. Un guide destiné aux médecins et responsables de l'enquête a été édité rappelant les points importants de l'enquête et soulignant les problèmes rencontrés lors de la pré-enquête.

Des missions d'expertise ont été réalisées en novembre 1995 et en février 1996 permettant de revenir sur les problèmes rencontrés et de s'assurer du bon déroulement de l'enquête.

RESULTATS

Description de la population de patients tuberculeux inclus dans l'enquête

Sur les 430 patients tuberculeux à bacilloscopie positive inclus, il nous manque une fiche clinique d'un patient dont la culture n'a pas poussée. Parmi les 429 autres, il y a 304 hommes (71%) et 125 femmes (29%). Leur âge moyen est de 36 ans (de 12 à 78 ans, écart-type {ET} 14,2 ans). Ils sont 70% à être ivoiriens. Trois cas seulement ont été considérés douteux par les cliniciens parmi les 430 patients sélectionnés.

Description des prélèvements reçus

Au total, pour les 430 patients, deux prélèvements de crachats ont été acheminés pour chacun d'entre eux vers les deux laboratoires. Ces prélèvements ont été mis en culture après vérification de la richesse du prélèvement en bacilles acido-acido-résistants.

84 cultures se sont révélées négatives (19,5%). Parmi les 346 cultures positives, 14 ont été contaminées (3,3%). Après identification, 6 souches se sont révélées être des mycobactéries atypiques (*intracellulare* (1), *avium* (2), *kansaii* (1) et deux non identifiées). Une culture a mis en évidence une double infection (*tuberculosis* et une autre mycobactérie non identifiée) rendant l'interprétation de l'antibiogramme impossible. Enfin une culture n'a pu être contrôlée entre les laboratoires d'Abidjan et celui de Paris et a été exclue de l'analyse.

Parmi les 324 souches restantes ayant permis la réalisation d'un antibiogramme interprétable, l'ensemble des souches présentant une résistance à deux antibiotiques ou plus a été revue en détail. Les patients concernés ont été réinterrogés et les dossiers ont été réanalysés. Ceci a conduit à identifier quatre patients, initialement classés comme non traités par des anti-tuberculeux comme l'ayant déjà été de fait. En conséquence, ces souches ont été comptabilisées parmi les résistances secondaires et ont été exclues de l'analyse portant sur la résistance primaire.

Parmi les 320 souches restantes, 43 sont résistantes à un ou plusieurs antibiotiques antituberculeux, ce qui correspond à un taux global de résistances primaires de 13,4%.

Taux de résistances par antibiotique

Le tableau I montre la répartition des résistances primaires sur la totalité de l'étude. Il présente les résultats globaux pour l'ensemble de la Côte d'Ivoire et pour Abidjan.

D'un point de vue global, la résistance à l'isoniazide concerne 36 souches sur 320 (11,3%). Pour la streptomycine, il s'agit de 22 souches sur 320 (6,9%). La résistance à la rifampicine touche 17 souches (5,3%) et celle à l'éthambutol 1 (0,3%). Enfin sur les 93 souches testées à l'IPP, aucune n'a été identifiée comme résistante à la pyrazinamide.

Une attention particulière doit être portée aux deux antibiotiques majeurs du programme, l'isoniazide et la rifampicine. Il apparaît que 17 souches sur 320, soit 5,3% sont résistantes à ces deux antibiotiques au moins.

Pour la ville d'Abidjan, c'est à dire les patients recrutés dans les CAT d'Adjamé et Treichville, parmi les 146 cultures ayant permis l'établissement d'un antibiogramme, le taux de résistance global est de 16,4%. La résistance à l'isoniazide concerne 20 souches sur 146 (13,7%). Pour la streptomycine, il s'agit de 10 souches sur 146 (6,8%). La résistance à la rifampicine touche 9 souches (6,2%) et celle à l'éthambutol aucune (0%). Enfin sur les 47 souches testées à l'IPP, aucune n'a été identifiée comme résistante à la pyrazinamide. La différence entre le taux global de résistances à Abidjan (16,4%) et dans le reste du pays (10,9%) n'est pas statistiquement significative ($p=0,20$).

Distribution des résistances aux antibiotiques antituberculeux au niveau de d'Abidjan. Enquête Nationale sur les résistances primaires, Côte d'Ivoire.

	Antibiotiques	Côte d'Ivoire	Abidjan seul
de nouveaux cas testés		320	146
es à tout		277 (86,6%)	122 (83,6%)
ntant au moins une		43 (13,4%)	24 (16,4%)
Résistance			
o-résistant	Isoniazide (H)	10 (3,1%)	6 (4,1%)
	Rifampicine (R)	0	0
	Ethambutol (E)	0	0
	Streptomycine (S)	7 (2,2%)	4 (2,7%)
-R résistants	HR	11 (3,4%)	9 (6,2%)
	HRS	5 (1,6%)	1 (0,7%)
	HRE	0	0
	HRSE	1 (0,3%)	0
H + autre résistance	HS	9 (2,8%)	4 (2,7%)
	HE	0	0
	HSE	0	0
R + Autre résistance	RS	0	0
	RE	0	0
Autre	SE	0	0
Tout cas résistant à	H	36 (11,2%)	20 (13,7%)
	R	17 (5,3%)	9 (6,2%)

Parmi les souches résistantes aux antituberculeux, 17 sont monorésistantes et 26 correspondent à une bi, tri ou quadri résistance. Le taux global de souches multirésistantes est donc de 26/320 soit 8,1%.

Le tableau II montre la répartition de ces résistances selon le nombre d'antibiotiques auxquels les souches sont résistantes : 17/43 (39%) sont résistantes à un seul antibiotique (10 à l'isoniazide et 7 à la streptomycine). Il y a 20 souches résistantes à deux antibiotiques, soit 46% des souches résistantes, 11 à l'isoniazide et à la rifampicine et 9 à l'isoniazide et à la streptomycine. Cinq, soit 12% des souches résistantes, sont résistantes à 3 antibiotiques (isoniazide, rifampicine et streptomycine)

et une, soit 2% des souches résistantes, à 4 antibiotiques (isoniazide, rifampicine, streptomycine et éthambutol).

Tableau II Répartition par souches résistantes aux antibiotiques
Enquête Nationale sur les résistances, Côte d'Ivoire, 1995

Antibiotique	N	%
Un antibiotique	17	39
Deux antibiotiques	20	46
Trois antibiotiques	5	12
Quatre antibiotiques	1	2

Sérologie VIH

Au total, 244 sérologies pour le VIH ont été réalisées. La prévalence globale du VIH sur l'échantillon étudié est de 38%. La répartition entre cultures négatives, positives, contaminées n'est pas différente selon le statut vis-à-vis de l'infection par le VIH (cf tableau III).

Résultat de la culture	Statut VIH			Total
	la VIH -	VIH +	inconnu VIH non réalisé ou refus	
Culture négative	30	14	40	84
Culture positive	113	74	133	320
Culture contaminée	5	2	7	14
Mycobacteries atypiques	2	3	1	6
Reclassement*	0	0	4	4
Culture exclue	1	0	0	1
Cultures multiples	0	0	1	1
Total	151	93	186	430

* souches considérées comme primaires puis reclassées en secondaire

Des sérologies VIH ont été réalisées chez 186 patients pour lesquels nous avons un antibiogramme de la souche mycobactérienne dont ils sont porteurs. Le tableau IV montre la répartition des résistances aux antituberculeux selon le statut vis-à-vis de l'infection par le VIH. Il n'y a pas de différence statistiquement significative de répartition des résistances aux antituberculeux selon ce statut ($p=0,70$).

Répartition des résistances aux antituberculeux selon le statut vis-à-vis de l'infection par le VIH. Enquête Nationale sur les résistances, Côte d'Ivoire, 1995-1996

Résultat de l'antibiogramme	Patients VIH-	Patients VIH+
SENSIBLE	97 (85,8%)	62 (83,8%)
RESISTANT	16 (14,2%)	12 (16,2%)
	113	74

Lorsque l'on compare la répartition des souches résistantes à un ou plusieurs antibiotiques selon le statut vis-à-vis de l'infection par le VIH (tableau VI) , là encore, elle n'est pas significativement différente ($p=0,95$).

Comparaison des résultats des laboratoires ivoiriens et du LSN

Un des éléments essentiels de cette étude a été la supervision des laboratoires ivoiriens par le laboratoire de référence. Quarante-treize souches ont été reçues par supranational, dont 53 sensibles et 40 résistantes. Seulement trois souches résistantes n'ont pu être contrôlées par le LSN. Pour les souches sensibles, le nombre de souches contrôlées dépasse le nombre initialement prévu et considéré comme nécessaire. Conformément au protocole, lors de l'analyse finale, les résultats du laboratoire de référence primaient sur ceux des laboratoires ivoiriens.

Nous avons comparé les résultats des antibiogrammes obtenus par le LSN et les laboratoires ivoiriens pour trois antibiotiques, l'isoniazide, la rifampicine et la streptomycine

Isoniazide

89 souches ont été classées identiques à Paris et Abidjan. Deux souches ont été identifiées résistantes par Abidjan en étant sensibles pour Paris et deux souches ont été considérées comme résistantes par Paris alors qu'elles étaient sensibles pour Abidjan. Le taux de discordance est donc de 4/93 (4,3%).

Rifampicine

91 souches ont été classées de façon identique à Paris et Abidjan. Une souche a été identifiée résistante à la rifampicine par Abidjan en étant sensible pour Paris et une souches a été considérée comme résistante par Paris alors qu'elle était sensible pour Abidjan. Le taux de discordance est donc de 2/93 (2,1%).

Streptomycine

82 souches ont été classées de façon identique à Paris et Abidjan. Huit souches ont été identifiées résistantes à la streptomycine par Abidjan en étant sensibles pour Paris et trois souches ont été considérées comme résistantes par Paris alors qu'elles étaient sensibles pour Abidjan. Le taux de discordance est donc de 11/93 (11,8%).

Avec l'aide statistique du Dr Chêne (U INSERM 330, Bordeaux), nous avons utilisé un test de Wilcoxon pour séries appariées pour comparer les résultats indiqués plus haut. Les différences constatées entre les laboratoires sont considérées comme statistiquement non significatives.

Répartition des souches selon les espèces de mycobactéries

Parmi les souches de *Mycobacterium*, l'immense majorité était d'espèce *tuberculosis*. Il y a eu 21 souches de *M africanum* identifiées essentiellement à Divo et Adzope (soit sur 320 : 6,6%). Aucune souche de *M. bovis* n'a été identifiée.

DISCUSSION

D'un point de vue méthodologique, l'enquête présentée ici a réellement un caractère représentatif des résistances primaires aux anti-tuberculeux sur le territoire ivoirien en 1995-1996. La répartition par âge et par sexe des patients recrutés pour l'étude ainsi que la prévalence du VIH (38%) ne sont pas différentes de ce qui est décrit pour la population des tuberculeux dépistés en 1994 (9).

Les résistances identifiées ont été retrouvées sur l'ensemble du territoire sans une prédominance nette au niveau d'Abidjan.

Le taux global de résistances primaires est de 13,4% dans cette étude, ce qui est sensiblement plus bas que dans les études précédemment conduites en Côte d'Ivoire au sein de structures de santé d'Abidjan (CAT et services de Pneumologie) qui jouaient le rôle de structures de référence (6, 7).

Il est difficile de comparer les taux de résistance obtenus en Côte d'Ivoire à ceux des autres pays africains. La plupart des études se situent dans des services hospitaliers ou sont des mélanges de souches d'origines diverses (10, 11) parfois mal documentées du point de vue des antécédents thérapeutiques des patients.

Il est à noter que deux antibiotiques qui ne sont plus utilisés depuis 1985 dans le traitement de première ligne (Ethambutol et Streptomycine) présentent des taux de résistance notables du moins en ce qui concerne la streptomycine (22/320). Ce taux élevé pose le problème de l'origine des malades et du lieu où ils auraient contracté la tuberculose. Ceci soulève également la question de la circulation non contrôlée des antibiotiques, pour d'autres affections que la tuberculose, qui peuvent également faciliter l'existence de résistances.

Une attention particulière doit être portée dès à présent au taux de résistance à l'isoniazide et la rifampicine associés. Il apparaît que 17 souches sur 320, soit 5,3% sont résistantes à ces deux antibiotiques au moins. Cinq pour cent des patients mis sous le traitement standard du programme seraient d'emblée résistants aux deux antibiotiques majeurs de ce traitement de première ligne. Ceci est plus élevé que, par exemple, dans une étude menée au Cameroun, où des taux de résistance primaire très élevée (31,8%) sont retrouvés au sein d'une population hospitalière (12) mais il s'agit essentiellement de résistance à la streptomycine, l'association INH/Rifampicine étant peu fréquente (0,6%).

Enfin, cette recherche n'a pas retrouvé d'association significative entre l'infection par le VIH et les résistances aux antituberculeux contrairement à ce qui a pu être décrit aux Etats Unis à propos de tuberculoses multirésistantes et conformément à ce qui a pu être décrit dans des populations africaines (11-12).

CONCLUSIONS

Dans cette étude, 87% des souches testées sont sensibles à tous les antituberculeux. Aucune monorésistance aux médicaments suivants n'a été retrouvée : Rifampicine, Ethambutol et Pyrazinamide.

La prévalence des résistances primaires aux antituberculeux est de 13,4% en Côte d'Ivoire et la résistance associée à l'INH et la RFP est de 5,3%.

Ce rapport présente les résultats concernant les résistances primaires aux antituberculeux à partir d'un échantillon de souches obtenues dans l'ensemble des différents Centres Anti-Tuberculeux de Côte d'Ivoire et des Bases de Santé Rurales, représentatif de la situation épidémiologique de la résistance primaire aux antituberculeux en Côte d'Ivoire. Un second rapport présentera, dans un deuxième temps, les résultats de l'enquête concernant les résistances secondaires durant la même période.

Cette étude sur les résistances de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques utilisés par le PNT permet d'évaluer l'impact des traitements utilisés par le PNT sur le développement des résistances et l'adéquation de ces traitements avec la situation épidémiologique de la tuberculose en Côte d'Ivoire. Elle nous permet de disposer de connaissances permettant l'adaptation des traitements utilisés. D'autre part, cette étude a permis d'améliorer les compétences du laboratoire de référence du PNLs/MST/TUB et du CeDReS en termes de cultures et d'antibiogrammes. Il faut noter que les résultats obtenus dans ces laboratoires sont concordants avec ceux du laboratoire de l'Institut Pasteur de Paris.

RECOMMANDATIONS

A partir de la situation existante des résistances aux antituberculeux, le programme national de lutte entend se renforcer dans trois directions essentiellement, le suivi des patients, leur traitement et la surveillance des résistances.

1 - Mise en place d'un suivi renforcé des patients

- poursuite de la décentralisation, tant à Abidjan qui représente 40% des malades diagnostiqués qu'à l'intérieur du pays qui aura à prendre en charge le plus de malades dans un avenir proche. Cette décentralisation se poursuivra à travers une intégration dans les structures de santé existantes
- accélérer la mise en place du traitement directement observé ;
- suivi rapproché des patients présentant une rechute ou un échec du traitement; une des solutions pourrait être un traitement surveillé au quotidien ou une hospitalisation dans les meilleures conditions d'isolement possibles.

2 - Modifier les régimes thérapeutiques et leurs indications dans le cadre du Programme National de lutte contre la Tuberculose en Côte d'Ivoire

- envisager, par exemple, l'adjonction d'une 4ème drogue en phase initiale ou ajouter une 4ème drogue en phase initiale et modifier la phase de continuation (Rifampicine remplacée par Ethambutol)
- Proposer de nouveaux régimes thérapeutiques pour le traitement de deuxième ligne

3 - Identifier de nouveaux antibiotiques en vue de constituer un arsenal thérapeutique supplémentaire

4 - Surveillance et contrôle des résistances aux antituberculeux

Mise en place d'un système sentinelle de surveillance

Mise en place d'un système de détection des résistances de façon précoce

Bibliographie

1. WHO Tuberculosis programme and Global programme on AIDS. Tuberculosis/HIV research. Report of a WHO review and planning meeting. Geneva, 24-26 february 1992.
2. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326 : 1514-21.
3. De Cock KM, Odehouri K, Moreau J, et al. Rapid emergence of AIDS in Abidjan, Ivory Coast. *Lancet* 1989; ii : 408-11.
4. De Cock KM, Gnaore E, Adjorlolo G, et al. Risk of tuberculosis in patients with HIV-I and HIV-II infections in Abidjan, Ivory Coast. *Br Med J* 1991; 302 : 496-9.
5. De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, Lucas SB. Tuberculosis and HIV infection in Sub-Saharan Africa. *JAMA* 1992; 268 : 1581-7.
6. Braun MM, Kilburn JO, Smithwick RW, et al. HIV infection and primary resistance to antituberculosis drugs in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 1992; 6 : 1327-30.
7. Coulibaly IM, Dosso M, Portaels F. Détection de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux utilisés en Cote d'Ivoire. *Ier Congrès de la société ivoirienne de pathologie infectieuse et tropicale*, Abidjan, Côte d'Ivoire, 17-19 mars 1993. p 39.
8. Henderson RH, Sundaresan T. Cluster sampling method to assess immunization coverage. Review of experience with a simplified sampling method. *Bull WHO* 1982 ; 60 : 253-60.
9. Rapport d'activité du Programme National de Lutte contre la Tuberculose. 1994. pages.
10. Toure IM, Keita B et Sangare S. Evolution des résistances primaires des bacilles de la tuberculose au Mali entre 1980 et 1990. *Bull Soc Path Ex* 1994 ; 87 : 152-6.
11. Garin B, Di Costanzo B, Kassa Kelembho E et al. Drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains in tuberculosis inpatients in Bangui, Central African Republic. *AIDS* 1995 ; 213-4.

12. Bercion R, Kuaban C. Initial resistance to antituberculosis drugs in Yaounde, Cameroon in 1995. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 1997 ; 1 : 110-4.

ANNEXES

Annexe 1

Selection des grappes pour l'étude sur les resistances primaires

Pas de sondage : 6322/30 = 211

N° tiré au sort : le 120

Nom de la formation sanitaire	Nombre de tuberculoses pulmonaires à bacilloscopie positive en 1992	Total cumulé	N° de la grappe
Abengourou	246	246	1 (©)
Adjame	1577	1823	2,3,4,5,6,7,8,9 (î)
Bouake	468	2291	10, 11 (î)
Daloa	340	2631	12 (î)
Gagnoa	220	2851	13 (©)
Korhogo	246	3097	14, 15 (©)
Man	190	3287	16 (î)
Treichville	1124	4411	17, 18, 19, 20, 21 (©)
Aboisso	61	4472	
Adzope	154	4626	22 (©)
Bondoukou	139	4765	23 (©)
Bouafle	60	4825	
Bouna	14	4839	
Boundiali	38	4877	
Dabakala	19	4896	
Danane	41	4937	
Dimbokro	120	5057	24 (î)
Divo	455	5512	25, 26 (©)
Ferkessedougou	51	5563	
Odienne	26	5589	
San-Pedro	199	5788	27 (î)
Sassandra	21	5809	
Seguela	32	5841	28 (©)
Tiassale	69	5910	
Touba	6	5916	
Yamoussoukro	145	6061	29 (î)
MACA	129	6190	
HP Dabou	87	6277	30 (©)

(î) cultures des crachats et antibiogrammes réalisés par l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire. (©) cultures des crachats et antibiogrammes réalisés par le CeDReS

Interrogatoire concernant une tuberculose antérieure

11) Le patient a-t-il eu une tuberculose auparavant oui/non/non précisé

Si non, passer à la question 12

si oui

11 - 1 forme clinique de la tuberculose

11 - 2 un traitement a-t-il été suivi ? oui/non/non précisé

11 - 3 combien de temps ? (en mois)

11 - 4 dans quelle structure de santé ?

11 - 5 Quel a été le résultat du traitement (entourer la réponse)

guéri/echec/rechute/récidive/ne sait pas

Si le patient a déjà eu une tuberculose, passer directement à la conclusion (question 22).

Interrogatoire concernant un traitement antérieur par des antituberculeux

12) Est ce que le malade a pris des médicaments pendant plusieurs semaines de suite ?
oui/non/ne sait pas (si non, passer à la question 13)

Si oui

12 - 1 Sous quelle forme

comprimés/injections/injections plus comprimés/autres/ne sait pas

12 - 2 pendant combien de temps

13) Montrer au malade un échantillon des différents médicaments antituberculeux du programme et demander s'il a déjà utilisé (entourer la réponse)

13 - 1 Rifampicine

13 - 5 Rifampicine + Isoniazide (RH)

13 - 2 Isoniazide

13 - 6 Pyrazinamide

13 - 3 Ethambutol

13 - 7 Streptomycine

13 - 4 Rifater (RHZ)

13 - 8 Pour quel symptôme

Toux/Fièvre ("palu")/Diarrhée/MST/Autres/ne sait pas

14) Avez vous déjà reçu des injections pendant plusieurs semaines ? Oui/Non/ne sait pas

14 - 1 Pour quel symptôme

Toux/Fièvre ("palu")/Diarrhée/MST/Autres/ne sait pas

15) Avez vous déjà eu une radio pulmonaire ? Oui/Non/ne sait pas

15 - 1 Pour quel symptôme

Toux/Fièvre ("palu")/Douleur thoracique/Autres/ne sait pas

16) Avez vous déjà eu un examen de crachats ?(expliquer de quoi il s'agit)

Oui/Non/ne sait pas

Episode actuel

17) date de début des symptômes

I__II__II__II__II_1II_9II__II__I

18) Date des prélèvements de crachats

I__II__I.I__II__I.I_1II_9I_I__II__I

19) Résultat de la bacilloscopie

20) Traitement actuel de la tuberculose

Oui/Non/non précisé

20 - 1 Date de début

I__II__II__II__II_1II_9II__II__I

20 - 2 Date du dernier examen de crachat positif

I__II__II__II__II_1II_9II__II__I

20 - 3 Protocole thérapeutique suivi (entourer la réponse)

nouveaux cas ou rechutes (2RHZ/4RH)

echecs ou reprise évolutive (2S₆ERHZ/3S₃ERH/4ERH)

21) La radio évoque t-elle des lésions tuberculeuses anciennes ?

Oui/Non/non précisé

Résistances tuberculeuses (Abidjan, octobre 1994)

RESULTATS DU LABORATOIRE DE CULTURE

Laboratoire de référence de:

Malade :

Nom : Prénom

Age : Sexe :

Centre Médical

N° de l'enquête :

N° attribué par le Laboratoire de Culture :

Prélèvements reçus le

Culture

Date de la mise en culture

Culture : faite sur A _____ non faite _____
 faite sur B _____ non faite _____

Résultats lus le

A col./tube nég. _____ cont. _____ stimulée par le pyruvate Oui/Non
 B col./tube nég. _____ cont. _____ stimulée par le pyruvate Oui/Non

Résultat du Ziehl de contrôle sur la souche choisie pour l'antibiogramme

Antibiogramme

Pratiqué le sur A _____ sur B _____

Lu le

Antibiogramme: Témoin (nb colonies)	Témoin Z (nb colonies)
- 1 :	- 1 :
- 3 :	- 3 :
- 5 :	- 5 :

Antibiotiques (µg/ml)	H (0,2)	S (4)	R (40)	E (2)	Z (100)
Proportion de R (%)
Résultat (à encercler)	R/S	R/S	R/S	R/S	R/S

Antibiogramme : - contaminé _____
 - partiellement contaminé _____
 - refait _____ le
 - non refait _____
 - négatif _____

Si l'antibiogramme est refait, les résultats doivent être reportés sur la fiche selon le même modèle que celui proposé.

Identification (entourer la réponse)

- TCH à 5 mg S R NF
 - Niacine + - NF
 - Nitrates + - NF
 (NF = non fait, S = sensible, R = résistant)

Conclusion

M.tuberculosis _____
M.bovis _____
M.africanum _____
 Autre (atypique) _____

Date d'envoi des résultats

Responsable du Laboratoire: Nom:

Signature

Cette fiche est à remplir en 3 exemplaires:

- un qui reste au laboratoire de culture
- un qui est envoyé au centre où a été effectué le prélèvement initial
- un qui est envoyé au coordonnateur de l'enquête

Résistances tuberculeuses
(Abidjan, octobre 1994)

SOUCHE TRANSMISE A L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS

ENVOYER UN TUBE TEMOIN (Sans antibiotique)

Centre transmetteur N° de l'enquête

Malade :

Nom : Prénom

Age : Sexe :

Identification de la culture (encercler le résultat)

TCH	R/S (confirmer si S)	R/S
Niacine	+/- (confirmer si -)	+/-
Nitrate	+/- (confirmer si -)	+/-
Stimulation par pyruvate	+/-	

Espèce identifiée _____

Antibiogramme

Antibiogramme:	Témoin (nb colonies)	Témoin Z (nb colonies)
	- 1 :	- 1 :
	- 3 :	- 3 :
	- 5 :	- 5 :

Antibiotiques (µg/ml)	H (0,2)	S (4)	R (40)	E (2)	Z (100)
Proportion de R (%)
Résultat (à encercler)	R/S	R/S	R/S	R/S	R/S

Date d'envoi Signature du responsable du laboratoire

Résultats INSTITUT PASTEUR PARIS

N° de l'enquête

Résultat du Ziehl de contrôle

Identification de la culture (encercler le résultat)

TCH	R/S
Niacine	+/-
Nitrate	+/-
Stimulation par pyruvate	+/-

Espèce identifiée

Antibiogramme

Antibiogramme

Antibiogramme: Témoin (nb colonies)	Témoin Z (nb colonies)
- 1 :	- 1 :
- 3 :	- 3 :
- 5 :	- 5 :

Antibiotiques (µg/ml)	H (0,2)	S (4)	R (40)	E (2)	Z (100)
Proportion de R (%)
Résultat (à encercler)	R/S	R/S	R/S	R/S	R/S

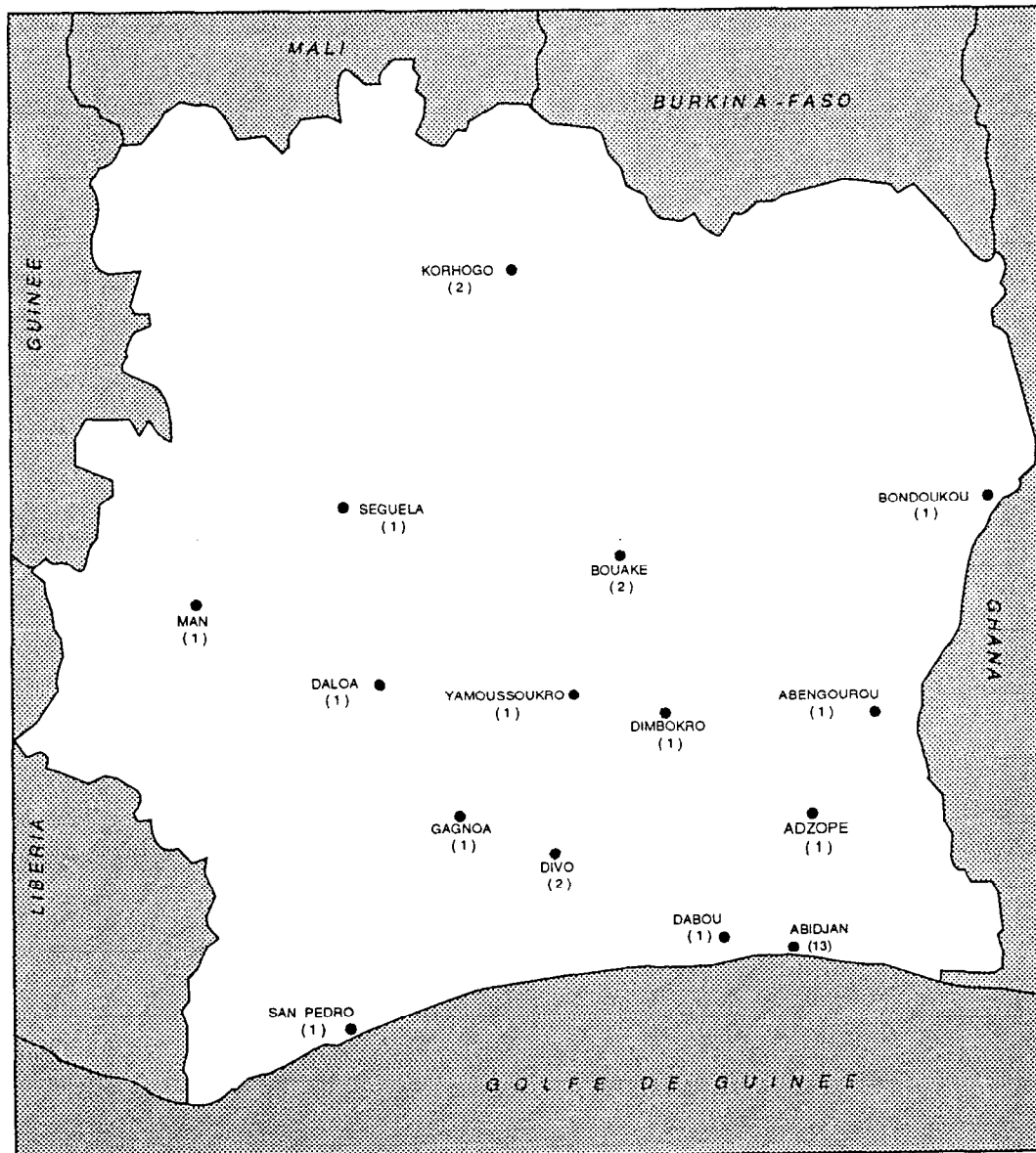
Commentaires

Date

Signature

Annexe 6 : Répartition géographique des lieux de recrutement des patients tuberculeux

Résistances primaires aux médicaments antituberculeux en Côte d'Ivoire
Enquête Nationale Côte d'Ivoire 1995-96



Source : PNLS / MST / TUB

Cartographie Petit Bassam
ORSTOM - GIDIS - C.I

Dessin : GROUPESSIE B
Logiciel : Adobe Illustrator

Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de grappes de 12 patients consécutifs par centre de recrutement

Annexe 7 Calendrier de début de recrutement des cas pour la résistance
primaire et numéro de grappe

2 mai 1995

Adjame (3), Daloa (12), Gagnoa (13), Treichville (18)

15 mai

Adjame (4), Treichville (19)

6 Juin

Adjame (5), Dimbokro (24), Séguéla (28), Treichville (20)

26 Juin

Adjame (6), Treichville (21)

10 Juillet

Adjame (7), Dabou (30), Bouaké (11), Treichville (17 1/2)

24 Juillet

Adjame (8), Adzope (22)

4 Septembre

Adjame (9), Korhogo (14), Divo (25), San Pedro (27)

18 septembre

Adjame (2 1/2), Bondoukou (23)

2 octobre

Korhogo (15), Man (16), Yamoussoukro (29), Divo (26), Abengourou (1)