

## Tendances de la tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmée et issues thérapeutiques en République Démocratique du Congo : 2007-2017

### *Trends of bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis and treatment outcomes in Democratic Republic of the Congo: 2007-2017*

Serge F. Bisuta<sup>1</sup>, Patrick K. Kayembe<sup>2</sup>, Marie-José B. Kabedi<sup>3</sup>, Hippolyte NT. Situakibanza<sup>4</sup>, John D. Ditekemena<sup>2</sup>, Alain M. Bakebe<sup>1</sup>, Gertrude O. Lay<sup>5</sup>, Gauthier K. Mesia<sup>6</sup>, Jean-Marie N. Kayembe<sup>1</sup>.

#### Correspondance

Serge Bisuta Fueza

Courriel : serge.bisuta@unikin.ac.cd

#### Summary

**Context and objective.** DR Congo ranks among high burden countries for tuberculosis. However, the real incidence of the disease is unknown. The study aimed to describe the trends in the estimated incidence of the bacteriologically confirmed pulmonary TB and therapeutic outcomes of patients. **Methods.** A retrospective analysis of data from TB patients recorded during the period of 2007 to 2017 through all the country. Linear regression model and z-score helped to assess the year to year variations in notification rate and treatment outcomes. **Results.** A total of 884,458 patients were enrolled including 820,858 new patients (NP TP+) and 63,600 with a previous TB treatment. The increase reached 28.95% during this decade. The annual average increase was of 2, 41% +/- 3, and 28 % for NP TP+ and of 5, 7% +/-0.26 for default patients. Treatment outcome assessment included 848,163 patients among them, 789, 716 NP TP+ and 58,447 with a previous TB treatment. The success rate was 88% in the former group, of 70% in those with relapse, 64.3% in patients with failure and 67.8% in the group of ancient defaulters. A total of 70,515 (8.3%) patients remained smear positive. **Conclusion.** The study shows an increase in the incidence of reported TP+ patients with a treatment outcome reaching the WHO's expectations. However the high proportion of smear positive patients suggests a high risk of further acquired TB resistance.

**Keywords:** Trends, notified incidence, pulmonary tuberculosis, treatment outcomes. DR Congo

Received: July 24<sup>th</sup>, 2018

Accepted: September 15<sup>th</sup>, 2018

1 Service de Pneumologie, CUK

2 Unité de Biostatistique, ESP, UNIKIN

3 Service de Microbiologie, CUK

4 Service de Maladies infectieuses, CUK

5 PNLT, RD Congo

6 Pharmacovigilance, Fac. Pharmacie, UNIKIN

#### Résumé

**Contexte et objectifs.** La République Démocratique du Congo compte parmi les pays à lourd fardeau pour la tuberculose (TB), l'incidence réelle de la maladie n'est pas formellement connue. La présente étude vise à décrire les tendances de l'incidence notifiée des patients atteints de tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmée (TP+) et leurs issues thérapeutiques. **Méthodes.** Cette étude documentaire, analyse les données des patients diagnostiqués et traités pour tuberculose de 2007 à 2017 en RDC. L'incidence notifiée des patients TP+, le taux d'accroissement annuel, les issues thérapeutiques ont été recherchés. Les variations du nombre de patients sont exprimées par les proportions. Les tendances sont présentées à travers les courbes de régression linéaire. Les issues thérapeutiques sont comparées à l'aide du z-score avec un seuil significatif de  $p < 0,05$ . **Résultats.** Au total 884 458 patients TP+ ont été rapportés, dont 820 858 nouveaux patients (NP TP+) et 63 600 déjà traités. Le taux d'accroissement au cours de cette décennie était de 28,95%, soit de 66099 en 2007 à 93767 en 2017 pour les NP TP+. L'augmentation annuelle moyenne était de 2,41% +/- 3,28 pour les NP TP+ et de 5,7% +/- 0,26 par an pour les rechutes. La notification des échecs de traitement initial et repris après abandon de traitement ont une tendance à la baisse. L'évaluation thérapeutique de tous les cas cumulés a concerné 848 163 patients dont 789 716 NP TP+ et 58447 en retraitement. Le succès thérapeutique était de 88,0 % pour les NP TP+ et 70,0 % pour les rechutes, de 64,3 % pour les échecs et de 67,8% pour les repris en traitement après abandon. En somme 70 515 (8,3%) patients ont gardé des expectorations positives. **Conclusion.** Cette étude montre une tendance à la hausse de notification des cas incidents dont l'issue de traitement répond aux standards de l'OMS. En outre, un nombre des personnes demeurent porteurs de germes persistants précurseurs d'une TB pharmacorésistante acquise.

**Mots clés :** Tendance, incidence notifiée, Tuberculose pulmonaire, issue thérapeutique ; RD Congo

Reçu : 24 juillet 2018

Accepté : 15 septembre 2018

## Introduction

La tuberculose (TB) est un problème de santé publique dans le monde, elle a affecté plus de 10 millions de personnes en 2016 et a causé 1,5 million des décès (1). L'évolution globale de la maladie montre un accroissement d'approximativement 1,5% chaque année (2) depuis l'an 2000. Des efforts sont fournis chaque année et des fonds sont mis à contribution pour réduire la charge de cette maladie notamment pour son contrôle, à travers la stratégie halte à la TB jusqu'en 2015 ; et actuellement pour son élimination en 2030, en conformité avec les objectifs du développement durable (ODD). Les pays se sont alignés sur cette dernière donne pour une riposte mondiale et bien régulée contre cette endémie meurtrière (1,3).

La TB dans ses 3 composantes : la TB sensible, la coinfection TB/VIH et les formes pharmacorésistantes, fait l'objet de stratégies spécifiques bien discutées pour chacune. Trente pays sont reconnus comme portant la charge de plus de 85% du fardeau mondial. La République Démocratique du Congo (RDC), le Nigeria, l'Ethiopie et la RSA constituent les 4 pays africains à plus grand fardeau par le nombre de cas diagnostiqués chaque année selon les estimations de l'OMS.

Les estimations de l'incidence et de la prévalence sont basées sur les cas notifiés ; elles sont calculées différemment d'un groupe de pays à l'autre (4) et sont régulièrement sujettes à controverse. Trébucq *et* Schwoebel (5) ont ressorti les incompatibilités sur les cas de TB en général, tandis que Nourzad *et al.* (6) dans une revue des données mondiales ont rapporté des sous-estimations de l'incidence des formes multirésistantes. Il est important et urgent de ressortir des estimations plus proches de la réalité pour cette maladie. Car pour la RDC, l'OMS estime que l'incidence de la TB par 100 000 habitants serait de 323(209-461), soit environ 250 000(162 000-357 000) cas chaque année(1).

En RDC, les malades sont diagnostiqués au centre de santé dit de dépistage et de traitement de la TB (CSDT). Les cas de tuberculose diagnostiqués au niveau de ces CSDT sont rapportés à la zone de santé (niveau opérationnel), à la Division Provinciale de la Santé (DPS) ou niveau intermédiaire, et au niveau central représenté par le Système National d'information Sanitaire (SNIS) et le Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) (7). Le CSDT fait partie du niveau périphérique c'est-à-dire opérationnel.

La notification se présente comme un proxy de l'incidence, compte tenu des difficultés rencontrées pour sa détermination dans les pays à ressources limitées où la couverture sanitaire et l'accès aux soins sont un grand défi; les essais de calculs souffrent de sous-estimation (6-9) ou de surestimation (5). Un reportage adéquat est requis. C'est dans cette optique que la présente étude a été entreprise. Les objectifs étaient donc de décrire les tendances et la distribution des cas de TP+ dans le pays et d'évaluer leurs issues thérapeutiques. La corrélation entre le financement et le nombre de cas dépistés d'une part et d'autre part, avec le succès thérapeutique a été également évaluée. Enfin, le nombre de patients potentiels susceptibles de porter des germes résistants en a été déduit.

## Méthodes

### *Nature, cadre, population et période d'étude*

La présente étude documentaire, descriptive est une analyse secondaire des données des patients diagnostiqués et traités pour tuberculose entre 2007 et 2017. Elle a couvert toute l'étendue du territoire national de la RDC incluant toutes les provinces selon le découpage politico-administratif de 2015. La population utilisée pour les calculs est celle décrite par l'Institut National de Statistique (INS) en 1984 considérant un accroissement annuel de 3,04%(10).

Dans cette étude nous nous sommes donc intéressés à l'évolution de la déclaration des cas de tuberculose depuis 2007 qui est l'année de

mise en œuvre effective de la stratégie « Halte à la tuberculose », celle-ci ayant été proclamée en 2006 (2,3), ainsi que le changement de régime de première intention passant de 8 mois, à 6 mois de traitement en RDC.

### *Définition des concepts*

#### Diagnostic de la TB

Le diagnostic de la TB se fait au CSDT, il est basé sur la microscopie (coloration de Ziehl-Neelsen à chaud) qui constitue le premier examen. Les patients qui toussent sont référés au CSDT où les examens pour la recherche des BAAR sont réalisés. Sont reconnus tuberculeux à microscopie positive tout patient dont un ou deux échantillons étaient positifs selon les directives nationales (7). Quelques centres disposent des machines de GeneXpert pour la recherche de la TB pharmacorésistante.

Le concept de tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmée (TP+) est tiré des définitions adoptées à partir de la mise à jour de l'OMS (9) et reprises dans les directives techniques (7). La TP+ était définie par la présence de BAAR sur au moins une lame provenant du patient. Une culture ou un test positif au TDR sans résistance à la RMP est aussi noté TP+. Les patients atteints de TP+ sont soit de nouveaux cas, soit en des cas en retraitement.

Les nouveaux patients (NP TP+) sont ceux n'ayant jamais reçu de traitement anti-tuberculeux ou ceux sous traitement de durée inférieure à un mois au moment du diagnostic.

Les patients en retraitement sont ceux ayant déjà bénéficié d'un traitement antérieur. Ils sont enregistrés selon l'issue thérapeutique de l'épisode précédent. Ce groupe comprend ainsi des rechutes, soient des patients déjà traités et qui ont été guéris ou ayant achevé le traitement et qui reviennent avec une nouvelle confirmation bactériologique ; des cas incidents, constitués de l'ensemble des NP TP+ et rechutes ; des échecs antérieurs se rapportant aux patients qui ont gardé une bacilloscopie positive à la recherche des BAAR au-delà du 5<sup>ème</sup> mois de traitement.

Enfin, le groupe comprend aussi des repris après abandon ou repris en retraitement, constitués de patients ayant interrompu la prise de médicament pour une durée de plus de 2 mois et qui reviennent avec un frottis positif.

Les patients dont l'histoire de la maladie tuberculeuse ne répond pas aux définitions susmentionnées sont classés à part comme « autres », il peut s'agir d'un traitement reçu en dehors des normes ou d'une répétition de traitement avec une issue non connue.

Les nouveaux patients sans contact connu avec un cas de TBMR sont mis sous traitement initial fondé sur une quadrithérapie de 2 mois de phase intensive avec Rifampicine-Isoniazide-Ethambutol-Pyrazinamide suivi de 4 mois de bithérapie Rifampicine-Isoniazide (2RHEZ-4RH) ou 6 mois d'Isoniazide-Ethambutol avant 2007 (2RHEZ-6HE). Les patients en retraitement reçoivent en phase intensive 2 mois de streptomycine en plus de la quadrithérapie pour un régime de 8 mois (2 SRHEZ/1RHEZ/5RHE). Les issues thérapeutiques sont celles définies selon la mise à jour de l'OMS (7) reprise dans le guide national (7).

#### *Collecte des données*

Les données des patients étaient collectées au niveau de l'unité nationale du PNLT. Elles étaient enregistrées dans un format Excel et agrégées par trimestre, par CSDT, par Zones de Santé et par Provinces. Celles relatives aux cas de TP+ étaient extraites et réorganisées et encodées dans de nouveaux fichiers Excel et Epi Info. Les données financières étaient collectées à partir du site de l'OMS (12) et exploitées selon le même procédé.

#### *Analyses statistiques*

Toutes les analyses statistiques ont été faites à l'aide des Logiciels, Excel, Epi Info 7.0 et SPSS 20.1 selon le besoin. L'analyse des tendances dans la présente étude a porté principalement sur les variations du nombre de cas déclarés ou incidence notifiée. Lesdites variations sont présentées sous forme de proportion par rapport

aux différences d'une année à l'autre et pour les courbes de tendances, la régression linéaire avec le coefficient de détermination R<sup>2</sup>, avec 0,8 comme seuil de forte corrélation et 0,3 au plus pour une faible corrélation. Les graphiques ont été établis pour les données de dépistage en nombres et en notification par 100 000 hab. Le test de Chi-carré des tendances a été utilisé pour comparer les proportions des paramètres qualitatifs. La corrélation bivariée avec test de Pearson a été recherchée entre le financement avec respectivement, le nombre de malades dépistés, l'extension du nombre de centres de santé et le succès thérapeutique.

Les issues thérapeutiques ont été regroupées en favorables (guérison et traitement terminé) et défavorables (décès + échecs + abandon), les proportions présentées en pourcentage avec l'IC 95% et les comparaisons des proportions ont été faites par le test -z avec la valeur p significative au seuil de 0,05. Le risque annuel d'infection utilisé est de 2,8 -5,8 [2-6] (11).

Considérations éthiques

L'étude avait reçu l'approbation du comité d'éthique national de l'Ecole de santé Publique de Kinshasa (N° ESP/CE/066/2018).

Résultats

Tendance de dépistage de la tuberculose en RDC de 2007 à 2017

Pendant la période considérée, 1 309 662 cas de TB toutes formes confondues ont été rapportés. De ce groupe, 820 858 sont des NP TP+ (62,3 % ; [IC 95%, 59,1 - 65,6]).

Tableau 1 : Variations annuelles de la notification des cas TP+

Types	2007 - 2008	2008 - 2009	2009 - 2010	2010 - 2011	2011 - 2012	2012 - 2013	2013 - 2014	2014 - 2015	2015 - 2016	2016 - 2017
NP TP+	5,38	1,20	4,49	-3,17	-0,28	0,13	5,78	1,72	6,43	14,97
rechutes	-0,22	9,66	-5,59	-9,11	5,74	0,10	7,96	0,86	5,19	8,79
Echecs	-21,20	7,36	-15,72	-19,64	4,19	-4,86	-11,27	2,58	-23,79	32,74
Repris après abandon	-16,50	1,82	1,66	-26,26	1,70	-0,17	-0,17	-8,07	-9,32	-21,98

Ce tableau indique une augmentation régulière excepté pour les années 2010 et 2011 pour les NP TP+ avec une décroissance régulière dans le groupe des patients en retraitement (figure 1 et tableau 1).

Dans ce dernier groupe, l'accroissement au cours de cette décade était de 28,95%, soit 66 099 patients en 2007 à 93 767 en 2017. L'augmentation annuelle moyenne a été de 2,41 +/- 3,28% (tableau 1).

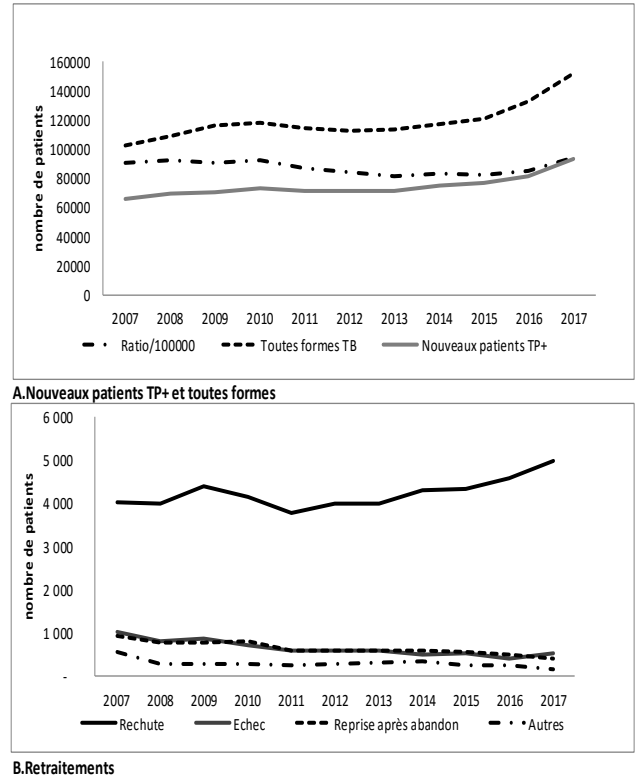


Figure 1. Tendance de la notification des cas de TB ; toutes formes et NP TP+ (A) et retraitements (B).

De 2007 à 2015, la recherche des BAAR était l'unique méthode utilisée. Au cours des années 2016 et 2017, il y a eu utilisation du Gene Xpert MTB/RIF chez les présumés de TB, et cela a permis de détecter respectivement 1273 (1,5%) et 4682 (4,9%) cas de NP TP+.

S'agissant des patients en rechutes, ceux-ci ont représenté en 2007, 66,0% des patients en retraitement (4006/6466) et en 2017 à 82,3 % (4961/6025) ; soit une croissance de 5,70 +/- 0,26 %.

### La répartition par tranche d'âge

La répartition par tranche d'âge est reproduite dans le tableau 2 et montre que les tranches d'âge majoritaires étaient celles de la population active, de 24 à 34 ans et de 35 à 44 ans.

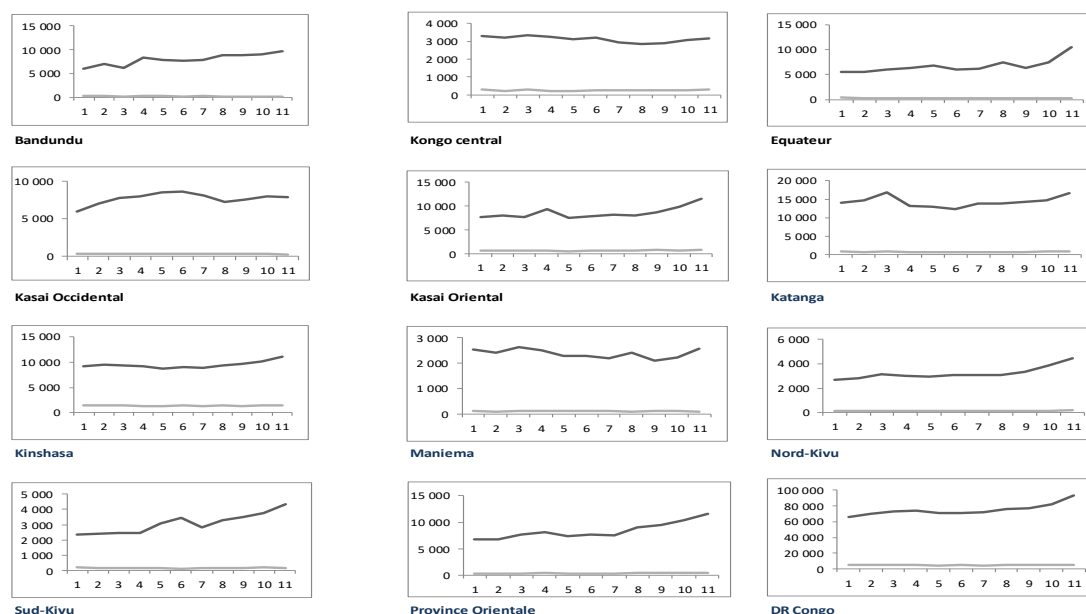
**Tableau 2. Évolution de la répartition par tranche d'âge au cours du temps pour les NP TP+**

Tranches d'âge (an)	2007 n=66099	2008 n=69656	2009 n=70489	2010 n=73653	2011 n=71321	2012 n=71124	2013 n=71220	2014 n=75339	2015 n=76632	2016 n=81558	2017 n=93767	Toutes années N=820858
0-14	4,8	4,8	4,6	5,0	4,7	4,4	4,3	4,6	4,0	4,2	4,4	4,5
15-24	20,6	20,0	19,4	19,1	18,8	18,6	18,5	18,1	18,4	18,6	18,2	18,9
25-34	27,2	27,3	26,6	26,5	26,1	26,3	26,1	25,2	25,2	24,9	23,6	25,8
35-44	21,0	21,4	21,2	21,5	21,7	22,3	22,1	21,8	22,3	21,5	21,3	21,6
45-54	14,3	14,2	15,2	15,0	15,4	15,1	15,4	15,7	15,4	15,4	15,6	15,2
55-64	7,8	8,1	8,6	8,5	8,8	8,9	9,0	9,6	9,8	10,2	10,5	9,1
65 et plus	4,3	4,2	4,5	4,4	4,5	4,5	4,6	5,0	5,0	5,2	6,3	4,8

\*Les chiffres représentent les proportions.

La tendance est en augmentation en valeur relative et absolue dans le groupe des patients âgés de 65 ans et plus .p<0,0001 [Chi-carré de tendance].

### Tendance du dépistage de la TP+ dans les 11 provinces de la RDC de 2007 à 2017



**Figure 2.** Notification des cas de TP+ pour les 11 provinces de 2007 à 2017

Le tracé foncé représentent les NPTP+ tandis que le tracé claire les cas de retraitement.

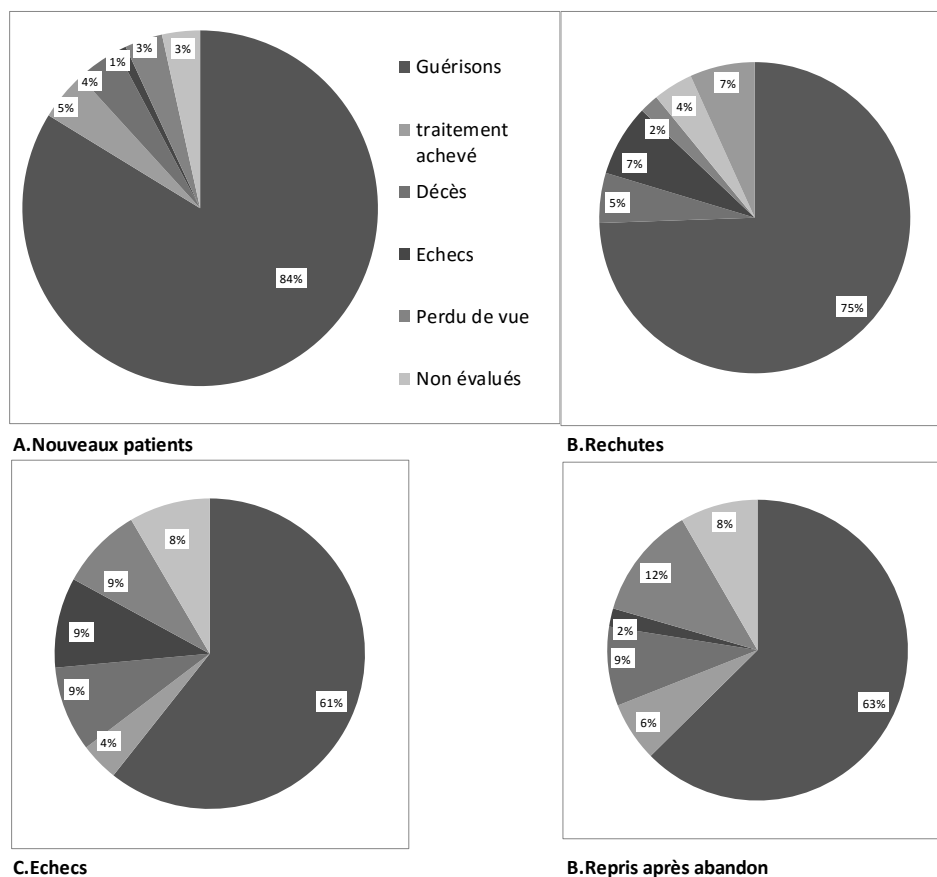
Deux provinces ont présenté une baisse du nombre de NP TP+, le Kongo Central (ex. Bas Congo) et le Maniema, Kinshasa et Katanga ont une évolution en plateau. Kinshasa et Katanga ont notifié chacune plus de 10000 NP TP+ chaque année. Pour la quasi-totalité des provinces, le nombre de patients en retraitements était pratiquement stable, épousant l'allure générale du pays (figure 2).

L'incidence notifiée pour la RDC était en moyenne de 93,6 (86,9-99,9) pour 100 000 habitants, avec les chiffres les plus faibles pour la province du Nord-Kivu avec une moyenne de 44,9 (40,9-53,7) pour 100 000 habitants et plus élevés pour la province de Kinshasa avec une moyenne de 134,2(121,9-153,2) pour 100 habitants.

### Evolution des résultats thérapeutiques

L'évolution des résultats du traitement de la tuberculose pour les cohortes de 2006 à 2016. L'évaluation thérapeutique des cohortes des patients atteints de TB sensible mis sous régime de première intention se réalise 12 mois après le début du traitement.

Dans l'ensemble 789 716 patients avec une TP+ (nouveau et anciens cas) ont été mis en traitement et évalués, 698 458 (88,4%) avec un succès thérapeutique dont 663 005 ont été confirmés guéris par les examens bactériologiques. Ce taux est différent selon le type des malades. La guérison et le succès thérapeutique ont été respectivement de 83,9% et 88,4% pour les NP TP+ (Figure 3A) et pour les malades en retraitement (figure 3B, C, D) respectivement de 73,9% et 79,0% pour les rechutes, de 60,3% et 64,3% pour les échecs et 61,5 et /67,8% pour les repris après un abandon.



**Figure 3.** Issues thérapeutiques des patients TP+ toutes les années groupées

La comparaison entre les issues thérapeutiques des cas incidents, les NP TP+ à 88,4% et rechutes à 79,0% (Z-score=89,328,  $p < 0, 0001$ ) puis entre les rechutes et les autres cas de retraitement (Z-score = 31,612 ;  $p < 0, 0001$ ) et entre les échecs et repris après abandons (Z-score = 4,432  $p < 0, 0001$ ) a montré des différences hautement significatives du devenir des patients d'une catégorie à l'autre. L'issue était défavorable selon qu'on avait déjà reçu un traitement avec un échec.

Le taux de mortalité durant le traitement était quasi constant de 4%, chaque année pour l'ensemble des patients et les NP TP+. Pour les échecs et les repris après abandon la proportion de décédés sous traitement était respectivement de 7 à 10%. Les échecs, les abandons et les non évalués représentaient un total de 70 515 soit 8,3 % constituant un groupe de patients en vie, mais avec issues défavorables.

#### *Financement de la lutte contre la TB*

Les données financières au niveau du site de l'OMS (12) n'ont été disponibles que pour 9 années. Le mode d'enregistrement ayant varié au cours du temps, nous nous sommes servis de dépenses effectives pour la lutte contre la tuberculose en RDC. Quoiqu'approximatives, ces données apportent tout de même des informations appréciables. La RDC a bénéficié en moyenne de 20 122 127,00 ( $\pm 9 938 926,00$ ) dollars américains (USD) chaque année avec un minimum en 2012 de 9 767 195,00 USD et un maximum de 37 522 064,00 USD en 2015. La moyenne ( $\pm$ ET) de dépense par patient par an était calculée à 156,2( $\pm 88,2$ ) USD. On n'a pas noté de corrélation positive entre le financement et le nombre de cas dépistés ( $p=0,147$ ). Par contre, il existe une corrélation positive entre d'une part, le financement et l'extension du nombre de centres de prise en charge ( $p < 0, 0001$ ) et, d'autre part, avec le succès thérapeutique des NP TP+ ( $p < 0, 0001$ ).

## **Discussion**

La présente étude a couvert la période de 2007 à 2017 et a enregistré un total de 820 858 de NP TP+. L'accroissement au cours de cette décennie était de 28,95%, soit de 66 099 cas en 2007 à 93 767 en 2017 pour les NP TP+. Pour les patients déjà traités, une baisse de 6,82% soit de 6466 cas en 2007 à 6025 en 2017 a été rapportée.

La courbe de tendance de notification des cas de TB toutes formes confondues et de celle de NP TP+ représentée dans le graphique (figure 1) montre des périodes de progression assez distinctes (a) de 2007 à 2010, on note une augmentation annuelle de nouveaux patients TP+ et des rechutes (les cas incidents) et une baisse progressive du nombre des autres malades en retraitement (b). Les variations annuelles des cas déclarés se sont arrêtées entre 2010 et 2012. Les nombres de cas semblent avoir atteint un plateau, et parfois une baisse des cas incidents avant une nouvelle remontée (c) dès 2013 et entre (d) 2015 et 2017, une vive ascension des cas jusqu'à atteindre une variation de 15%. La notification pour 100 000 habitants varie très peu.

Cette étude a dégagé un accroissement annuel moyen de 2,41 +/- 3,28%. Ces résultats sont similaires à la situation décrite dans d'autres pays d'Afrique à lourde charge, la RSA, l'Ethiopie et le Nigéria selon l'étude menée par le GBD Tuberculosis Collaborators et l'Institute for Metrics and Evaluation (13). Cette étude a analysé plusieurs paramètres combinés de progression de la TB, elle note une croissance de cas de TB sur le plan global. Nos résultats corroborent aussi l'évaluation de 20 années de lutte contre la TB où on note que certains pays voient leur nombre de patients augmenter pour toutes les formes de TB (14). Cette augmentation des cas ne concerne pas seulement les pays en développement, mais aussi certains pays occidentaux tels que la Suède, le Royaume-Uni et le Tomsk-Oblast (Russie) qui ont connu aussi des taux d'accroissement annuels positifs, respectivement de 3%,2% et 6% (14). En effet,

des pays développés observent une recrudescence après une période de stabilisation. Les facteurs sont différents, dans ces pays, c'est le flux migratoire des pays de l'Europe de l'Est, connu pour leur charge en TB. Par contre en Afrique sub-saharienne, cas de la RDC ce sont les facteurs liés au développement insuffisant et à la pauvreté.

L'analyse des cas déclarés au niveau des provinces sous formes de séries chronologiques représentée par la figure 3 montre des tendances différentes selon les provinces. La disparité entre les provinces est objectivée, d'une part, par la notification en chiffres absolus et, d'autre part, par les différences de taux d'incidence de la tuberculose pour 100 000 habitants. Les variations des tendances dans un même pays ont été décrites ailleurs aussi, justifiées par le contexte local (13,15).

La présente étude a rapporté une prédominance masculine parmi les patients ; cette inégalité de genre dans la notification de la TB est reconnue depuis longtemps et a été décrite dans quelques travaux antérieurs, sans toutefois de justification clairement établie (16,17). Elle concerne particulièrement les sujets de plus de 15 ans dans tous les pays (13). L'augmentation de la proportion des cas dans les tranches d'âges avancés que nous avons retrouvée est en accord avec les études de GBD (13), en Ethiopie (18) et en Chine (19). La déviation de la courbe vers les tranches d'âges avancés peut s'expliquer aussi par l'amélioration globale de la qualité de vie et la meilleure prise en charge des facteurs associés au décès tels que les maladies non transmissibles, même lorsque la population garde l'allure des pays à forte fécondité et mortalité. Elle est aussi associée au dividende démographique et à l'amélioration de l'espérance de vie (10,13). L'espérance de vie en RDC était de 45 ans pour l'année du début de l'étude et de 51 en 2015. Il a été décrit que l'âge moyen (qui tend à augmenter), l'incidence et la mortalité de la TB (en baisse) sont corrélées au statut du pays. Cette évolution est globale, mais

à vitesses différentes. Elle est lente pour les pays à IDH faible comme la RDC (13).

Nous avons calculé une incidence notifiée annuelle autour de 100 cas pour 100 000, cela représente au plus la moitié de l'incidence estimée par l'OMS pour la RDC. Le gap non atteint peut être expliqué de plusieurs manières et à plusieurs niveaux (5,8). Ici nous voulons en épingle spécifiquement quelques-uns : la microscopie comme outil du diagnostic, la toux comme critère de sélection, la couverture sanitaire et l'orientation des présumés au laboratoire bien que ces facteurs n'aient pas été spécifiquement étudiés.

En RDC comme dans la plupart des pays de l'Afrique subsaharienne, le diagnostic de la TB active est basé sur la microscopie avec une sensibilité variant selon les expériences de 34 à 80% (7), même lorsqu'on multiplie le nombre de spécimens de crachats à examiner (20). Elle est liée aux conditions d'examen par le microscopiste, l'état du microscope, le nombre de lames lues, la charge de travail etc. ... En RDC, le réseau de microscopie est reconnu fiable (21). Même s'il on appliquait la sensibilité maximale au réseau, les chiffres absolus des cas ne représenteraient qu'une partie par défaut de diagnostic. La stratégie utilisée jusqu'en 2015 considérait comme tuberculeux présumés, les malades ayant au moins 2 semaines de toux ; cela a entraîné beaucoup d'occasions manquées. Selon Wells (8), dans une étude sur la quantification des cas manqués dans des pays types, ce nombre a représenté 34% au Malawi et 39 % au Zimbabwe. Dans le même sens Glaziou *et al.* (22), dans une enquête multicentrique de prévalence, ont montré que 30% à 80% des patients atteints de TB ne présentent aucun symptôme. Une autre limite est que dans une certaine proportion, les présumés TB n'ont pas été soumis à la recherche de la MTB ou des BAAR par négligence des cliniciens. Dans deux pays limitrophes de la RDC on notait que jusqu'à 63% des présumés tuberculeux n'avaient pas été référés au laboratoire en Tanzanie (23), et en Zambie (24) on avait enregistré jusqu'à



89% pour ce paramètre. En outre quand l'on tient compte du problème de couverture sanitaire dans la prise en charge de la TB, on peut donc aisément dire que le nombre des malades notifiés ne représente qu'une portion, c'est-à-dire celle qui a pu avoir accès au diagnostic approprié. C'est là la grande discussion sur le calcul du taux de dépistage réel et du sous-diagnostic évoqué par Trébucq (5) et Wells (8), les deux études se servant du même modèle pour expliquer les cas non diagnostiqués.

L'utilisation d'un test de diagnostic rapide (TDR) endossé par le panel des experts, en l'occurrence l'outil GeneXpert MTB/RIF pour le diagnostic en première intention a montré son efficacité au cours des 2 dernières années de notre analyse. Sa sensibilité avoisine les 90% (25) et les nouvelles recommandations de l'OMS encouragent l'adoption de cet outil au niveau des centres de dépistage en périphérie (9, 25). Sans conteste, cela entraînera une augmentation des coûts des investissements à cause du coût de la machine et des cartouches. La positivité de la microscopie au diagnostic des nouveaux patients est de 1 TP+ pour 7 personnes dépistées (7,25). Pour les nouveaux outils ce taux n'a pas encore été formellement déterminé, il faut attendre de longues séries d'évaluation.

La présente étude a montré qu'il existe une corrélation entre le nombre des CSDT et le nombre des patients dépistés et qu'une bonne partie de la charge de la TB en RDC est portée par les provinces qui contiennent les grandes agglomérations (Kinshasa, Katanga, Kasai-Oriental), situation similaire observée ailleurs (15). Dans la même étude au Brésil, la croissance du nombre des structures impliquées était de plus de 40%, soit de 1608 (30%) à 4545 (75%) et que 10 États fédérés sur 34 comptaient 80% des cas, ces entités ayant le même statut en termes d'urbanisation. Les grandes villes en Afrique sont pourvoyeuses des cas, exemple de Kinshasa dans cette étude et de Lagos (26). En RDC la promiscuité urbaine se traduit par une moyenne de 7 à 8 personnes par foyer *versus* 5 en zone rurale (10) ce qui est un facteur

multiplicateur de l'épidémie tuberculeuse. L'index de contagiosité qui est maximal dans les conditions des villes sub-sahariennes, justifie aisément la charge de la maladie dans les grands centres urbains.

La présente étude suggère que lorsque l'incidence de la maladie TB n'est pas encore en baisse et que le dépistage est encore insuffisant, les actions menées pour le rehausser sont productives. La corrélation entre le nombre des cas et l'extension du nombre des centres de dépistage et de traitement de la lutte contre la maladie s'est montré significative dans cette analyse. Par contre, la corrélation l'a été faiblement avec le financement. En 2011, la RDC a connu un gel de financement du Fonds Mondial avec comme conséquence l'infléchissement de la courbe l'année qui a suivi et un semblant de plateau qui ne traduit pas l'allure de la maladie. Aussitôt le financement régularisé, la notification a repris son allure ascendante. Selon une analyse sur l'impact du financement de la TB et les défis persistant pour le contrôle de la maladie, il a été démontré qu'un nouveau patient tuberculeux sensible guéri coûterait autour de 100 USD d'investissement dans un pays à lourde charge(27). Dans la présente étude, cette moyenne était de 156,18±88,19 USD. On peut affirmer qu'une baisse de financement au cours d'une année n'a pas tout de suite un impact, les investissements des années précédentes tel que le matériel de diagnostic et le stock des intrants à longue durée de vie assurant un rythme de base. Les effets se font parfois sentir sur les issues thérapeutiques par baisse immédiate des mesures d'accompagnement et de contention des malades ou par les ruptures de stock par manque de moyen de distribution, ce qui a été observé dans notre étude.

Concernant les résultats thérapeutiques, on a montré que le taux de succès pour les NP TP+ rencontrait déjà les attentes de 85% fixés par l'OMS. Ceci suggère une bonne application de la stratégie DOTS recommandée par l'OMS (28).

Pour les patients en retraitement, nous avons trouvé un taux de succès thérapeutique aux

environ de 70 % avec de meilleurs chiffres chez les rechutes et chez les anciens abandons. Par contre, chez les retraitements après échec, ce taux était plus faible. Ce qui corrobore l'étude de Kritski *et al.* qui avait analysé le retraitement comme facteur de risque de la TBMR aux Etats-Unis (29).

Au total 70 515 soit 8,29% de malades qui avaient gardé des frottis positifs au cours du traitement représentent un potentiel non négligeable de risque de dissémination de la maladie. Par simple multiplication avec le risque annuel d'infection (11), les chiffres des personnes susceptibles de se faire contaminer pourraient être estimés entre 183 339 et 408 987 si les sources n'étaient prises en charge correctement ou si leur décès n'intervenait pas au cours des 12 mois suivant le diagnostic.

Dans la présente analyse, nous n'avons pas étudié le taux de TBMR dans chaque catégorie de retraitement. Kritski *et al.* ont noté 6% parmi les reprises de traitement et 33% parmi les échecs (29).

Le taux de réussite parmi les cas incidents est différent pour les nouveaux et les déjà traités. Effectivement, un grand nombre des rechutes précoces ne seraient que des réactivations des germes déjà en contact avec les médicaments, susceptibles d'une résistance acquise. La pression médicamenteuse est à l'origine des mutations acquises qui restent un phénomène dont le taux est imprévisible. Le séquençage des souches dès le départ est un atout pour différencier une rechute vraie d'un échec en plus de la phylogénie de *M. tuberculosis*. Ceci n'est pas encore d'application dans notre pays.

Dans la présente étude, le taux de perdus de vue a été de 12% chez ceux qui l'ont été auparavant. Ce taux était plus élevé dans cette catégorie que dans les autres, ce qui rejoint d'autres études. Les patients ayant déjà été perdus de vue ont plus de chance de l'être à nouveau. Les problèmes sont éminemment comportementaux en plus de ceux liés au système de santé (30,31). Bien qu'en faible proportion, les patients survivants avec issues défavorables ont

représenté un nombre considérable et constituent de ce fait un potentiel réservoir de TBMR acquise (30,31). Ainsi, rechercher d'emblée la TBMR parmi ce groupe est important si l'on veut réduire l'impact de la maladie (9,30-33).

Les résultats de cette étude méritent une interprétation avec caution, ainsi donc les limites et les forces sont reprises ci-dessous.

#### *Limites et forces de l'étude*

Les limites de la présente étude sont liées à l'utilisation des données agrégées, celles-ci étant basées sur les enregistrements manuels et trimestriels partant du niveau périphérique vers le niveau central. Les données agrégées au niveau central sont introduites annuellement dans la base de données de surveillance de l'OMS. Ce processus est sujet à plusieurs possibilités d'erreurs. Ces dernières sont minimisées par le processus de validation trimestrielle des données à tous les niveaux. La répartition par sexe et par tranche d'âge dans ce processus ne concerne que les nouveaux patients bactériologiquement confirmés.

Les chiffres estimés de la population relèvent plus d'une décision politique que d'un consensus. Ils sont peu précis à l'échelon national et plus encore au niveau provincial du fait de l'ignorance de mortalité actuelle et des mouvements de population liés aux problèmes socio-politiques. Nonobstant ces limites possibles, le présent travail d'une très grande taille d'échantillon a concerné toute l'étendue de la population congolaise.

#### **Conclusion**

Cette étude montre une tendance à la hausse de notification des cas incidents dont l'issue de traitement répond aux standards de l'OMS. En outre, un nombre des personnes demeurent porteurs de germes persistants précurseurs d'une TB pharmacorésistante acquise. Elle justifie donc des enquêtes ultérieures sur le profil de la résistance aux antituberculeux chez ces patients.

## Conflit d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt déclaré.

## Contributions des auteurs

SB, investigateur principal,

SB, PKK, JKN : pour le design de l'étude, l'analyse des données et la rédaction.

SB, GLO ont coordonné la collecte des données.

MKB, HSN, JDD, ABM pour la relecture et le montage de la forme finale de l'article.

## Remerciements

Au Programme National de lutte contre la Tuberculose/RD Congo et à l'Organisation Mondiale de la Santé pour l'accessibilité aux données et autres sources d'information.

## Références

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017(WHO/HTM/TB/2017) Geneva, Switzerland: WHO, 2017.
2. Okuonghae D and Ikhimwin BO. Dynamics of a Mathematical Model for Tuberculosis with Variability in Susceptibility and Disease Progressions due to Difference in Awareness Level. *Front. Microbiol.* 2016 **6**:1530. doi: 10.3389/fmicb.2015.01530
3. World Health Organization. Implementing The End-TB strategy: The essential. WHO/HTM/TB /2015.31 Geneva 2015. [www.who.int/tb/End\\_TB\\_brochure.pdf](http://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf)
4. World Health Organization. Global TB Report 2015: technical appendix on methods used to estimate the global burden of disease caused by TB. Updated 2015. Geneva, Switzerland: WHO, 2015, [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr15\\_online\\_technical\\_appendix.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr15_online_technical_appendix.pdf) Accessed
5. Trébucq A and Schwoebel V. Numbers of tuberculosis cases: dreams and reality. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; **20**(10):1288–1292. . <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0873>
6. Nourzad S., Jenkins H. E.; Milstein M., Mitnick C. D. Estimating the global burden of multidrug-resistant tuberculosis among prevalent cases of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* **21**(1):6–11 Q 2017. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.16.0110>
7. PNLT /RD Congo. Guide de technique de prise en charge de la Tuberculose intégré aux soins de santé primaire, PATI 5/ 5ème édition. 2016
8. Wells WA. Onions and prevalence survey: how to analyze and quantify tuberculosis case-finding gaps. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017 **21**(11): 1101-1113/ <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.17.0271>
9. World Health Organization .Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care 2017 update. (WHO/HTM/TB/2017.05) Switzerland, Geneva. 2017
10. Ministère du Plan. Annuaire des statistiques Nationales 2015. Kinshasa, RD Congo 2017
11. Dye C. Breaking a law: tuberculosis disobeys Styblo's rule. *Bulletin of the World Health Organization.* 2008; **86**:4– 4.
12. <https://extranet.who.int/tme/viewDraftFinanceprofile.asp> . consulté le 22 mai 2018
13. GBD tuberculosis collaborators. The global burden of tuberculosis: the results from the Global Burden Disease Study 2015. *Lancet infect Dis* 2018; **18**:261-84
14. Zignol M., Dean A-S., Falzon D., Gemert W, Wright A, Van Deun A, Portaels F, Laszlo A, Espinal M, Mendez AP., Bloom A., Mohamed A., Weyer K., Jaramillo E., Nunn P, Floyd F, and. Raviglione MC. ; Twenty Years of Global Surveillance of Antituberculosis –Drug Resistance. *N Engl J Med* 2016; **375**:11 [nejm.org](http://nejm.org)
15. Pinto de Oliveira G, Wiecek Torrens A, Bartholomay P, Barreira D. Tuberculosis in Brazil: last ten years analysis – 2001–2010. *Braz j infect dis.* 2013; **17**(2):218–233. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2013.01.005>
16. Thorson A, Diwan VK. Gender inequalities in tuberculosis: aspects of infection, notification rates, and compliance. *Curr Opin Pulm Med* 2001; **7**: 165–169.
17. Austin J F, Dick JM, Zwarenstein M. Gender disparity amongst TB suspects and new TB patients according to data recorded at the South African Institute of Medical Research laboratory for the Western Cape Region of South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; **8** (4):435–439
18. Dangisso Mesay H, Datiko DG, Lindtjorn B. Trends of Tuberculosis Case Notification and Treatment Outcomes in the Sidama Zone, Southern Ethiopia: Ten-Year Retrospective Trend Analysis in Urban-Rural Settings. *PLoS ONE* **9**(12): e114225. doi:10.1371/journal.pone.0114225
19. Qiang Mao, Kai Zhang; WU Yang; CHAonan Cheng. Forecasting the incidence of tuberculosis in china using the seasonal auto-regressive integrated moving average (SARIMA) model. *J Infect and Public Health* (2018)
20. Van Deun A, Salim AH, Cooreman E, Hossain MA, Rema A, Chambugonj N, *et al.* Optimal tuberculosis case detection by direct sputum smear microscopy: how much better is more? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002 Mar; **6** (3):222-30.

21. Huddart S, MacLean E, Madhukar Pai. Location, location, location: tuberculosis service in highest burden countries-Correspondence. Open access article under the CC BY licence.2017.
22. Glaziou P, Law I, Sismanidis B, Onazaki I, Floyd K; 2016; Prevalence survey of TB disease post-2015; why, how and where? World Health Organization, Geneva, Switzerland 2016.
23. Senkoro M, Hinderkarer SG, Mfinanga SG, *et al.* Healthcare seeking behaviour among people with cough in Tanzania: findings from a tuberculosis prevalence survey. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; **19**:640 – 646.
24. Chanda-Kapata P, kapata N, Masiye F *et al.* Health seeking behavior among individual with presumptive tuberculosis in Zambia. *PLOS ONE* 2016, **11**; e0163975.
25. GLI Practical guide to TB laboratory strengthening. Global Laboratory Initiative, Geneva /Switzerland 2017
26. Adejumo OA, Olusoji JD, Abdur-Razzaq HA, Shogbamimu YO, Femi-Adebayo T, Adepoju Bisola VA, Adebayo I, Sodipo O. Trend of tuberculosis case notification and treatment outcome in Lagos State, Nigeria: a 5-year retrospective study ; Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2017, Vol 111, Issue 7, 1 ;300-307, <https://doi.org/10.1093/trstmh/trx060>
27. Vassal A et Remme M. Financing tuberculosis control: promising trends and remaining challenges. Open Access article 2013,distributed Under the term of CC BY-NC-CA
28. Subramani R, Gomathy S, Lakshmi M, Swaminathan S. Trend in the incidence of smear-positive tuberculosis in a district in South India after DOTS implementation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016, **20** (8), pp. 1022-1026.
29. Kritski AL, Rodrigues de Jesus LS, Andrade MK, Werneck-Barroso E, Vieira MA, Haffner A, Riley LW. Retreatment tuberculosis cases. Factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest*. 1997 May; **111**(5): 1162-7. <https://doi.org/10.1378/chest.111.5.1162>
30. Bisuta FS, Kashongwe MZ., Kayembe N-JM, Mbaki NC, Bahati RE, Simelo KJP, Muyembe T JJ, Bakaswa NG. Prise en charge de la tuberculose à bacilles multirésistants avec les antituberculeux de seconde ligne à Kinshasa: résultats préliminaires. *Congo Médical*, Vol. IV-N°6, Mars 2006. Pp 504-512
31. Misombo A, Nguefack-Tsague G, Kalla GM, Afane Ze E, Kimpanga D, Panda T, Kebela I, Bisuta Fueza S, Magazani N, Mbopi-Kéou FX. Facteurs de risque de la tuberculose multirésistante dans la ville de Kinshasa en République Démocratique du Congo. *Pan African Medical Journal*. 2016; **23**: 157 doi:10.11604/pamj.2016.23.157.6137
32. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11. Geneva 2014.
33. Takwa E, Meawed A, Shaker A. Assessment of diagnostic accuracy of Gene Xpert MTB/RIF in diagnosis of suspected retreatment pulmonary tuberculosis patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2016; **65**, 637–641