



Article Original

Difficultés et Obstacles dans la Prise en Charge de la Tuberculose Multirésistante au Centre Hospitalier et Universitaire de Libreville : Étude Rétrospective de 2017 – 2020

Difficulties and obstacles in the outpatient management of multidrug-resistant tuberculosis at the university teaching hospital of Libreville: a retrospective study from 2017 to 2020.

Kombila UD^{1,4,5}, Manomba Boulingui C^{2,5}, Danielle Ibinga L³, MOUNGUENGUI D^{3,5}, N'gomanda F^{1,4}, Massolou R¹, Iba Ba J^{1,5}, Boguikouma JB^{1,4,5}.

RÉSUMÉ

Objectifs. La tuberculose multirésistante (TB-MR) constitue une véritable menace pour la lutte antituberculeuse. Le but de l'étude était de relever les caractéristiques des patients, les difficultés de prise en charge et le devenir des patients suivis pour TB-MR. **Population et méthodes.** Etude rétrospective à visée descriptive portant sur l'analyse des dossiers des patients suivis au CDT du CHU de Libreville pour TB-MR sur une période d'activité de 2018 à 2020. **Résultats.** Parmi les 26 patients qui répondaient à nos critères d'inclusion, la moyenne d'âge était de 32,6±8,9 ans avec un sex-ratio à 1,6. La majorité des patients (73,1%) étaient issus de la tranche d'âge comprise entre 25 et 45 ans. La résistance était acquise dans 69,2%. Les sans-emploi (50,0%) et les élèves/étudiants (23,1%) représentaient la couche socioéconomique la plus touchée. Le taux de coïnfection par le VIH était de 42,3%. Le taux de succès thérapeutique était de 38,4%. Le protocole court était le schéma le plus prescrit (84,6%). Les principaux effets secondaires observés au cours du traitement se résumaient aux troubles digestifs chez tous les patients, une surdité secondaire définitive (3 patients), une cytolysé hépatique liée à la phytothérapie (2 patients). Chez les patients Co-infectés TB-MR/VIH, le taux de mortalité était de 75%. **Conclusion.** La TB-MR est caractérisée par un taux élevé de coïnfection TB-MR/VIH et un faible taux de succès thérapeutique. Il est donc nécessaire de renforcer les capacités de diagnostic précoce et les tests de sensibilité aux médicaments de seconde ligne ainsi que l'accès aux médicaments antituberculeux.

ABSTRACT

Objective. Multidrug-resistant tuberculosis constitutes a real threat to the fight against tuberculosis. The aim of the study was to identify the characteristics of the patients, the difficulties of management and the fate of the patients followed for MDR-TB. **Population and methods.** Retrospective descriptive study on the analysis of patient records followed at the CDT of the University Hospital of Libreville for MDR-TB over a period of activity from 2018 to 2020. **Results.** Among the 26 patients who met our inclusion criteria, the mean age was 32.6 ± 8.9 years with a sex ratio of 1.6. The majority of patients (73.1%) were from the age group between 25 and 45 years. Resistance was acquired in 69.2%. The unemployed (50.0%) and pupils / students (23.1%) were the socioeconomic strata most affected. The HIV co-infection rate was 42.3%. The therapeutic success rate was 38.4%. The short protocol was the most prescribed regimen (84.6%). The main side effects observed during treatment were limited to digestive disorders in all patients, permanent secondary deafness (3 patients). Cytolysis linked to herbal medicine (2 patients). In MDR-TB / HIV co-infected patients, the mortality rate was 75%. **Conclusion.** MDR-TB is characterized by a high rate of MDR-TB / HIV co-infection and a low rate of treatment success. There is therefore a need to strengthen capacity for early diagnosis and second-line drug susceptibility testing as well as access to anti-tuberculosis drugs.

1. Service de Médecine Interne, CHU de Libreville
2. Service d'Infectiologie, CHU de Libreville
3. Service de Médecine Interne, HIA d'Akanda
4. Centre de diagnostic et de traitement de la tuberculose (CDT), CHU de Libreville
5. Université des Sciences de la Santé (USS), Faculté de Médecine des sciences de la santé

Auteur correspondant : Dr

Ulrich Davy Kombila

Adresse e-mail :

ulrichdavyk@gmail.com

(+241) 65 18 06 68

BP : 9264 Libreville

Mots-clés : Tuberculose multirésistante – Libreville - Gabon

Keywords: Drug resistance tuberculosis – Libreville - Gabon

INTRODUCTION

La tuberculose (TB) demeure dans les pays en développement un véritable problème de santé publique de par son ampleur et ses besoins en soins. Cependant, sa prise en charge et son contrôle demeurent insuffisants.

Plusieurs facteurs sont susceptibles de l'expliquer : la mauvaise application du traitement court directement observé (TDO) et l'insuffisance du plateau technique [1], la progression de l'infection à VIH [2], d'importantes

insuffisances matérielles, financière et en ressources humaines [3] et le niveau socio-culturel. Les croyances et les traditions grèvent lourdement l'adhésion des patients tuberculeux aux traitements proposés. En dépit des progrès réalisés dans la lutte contre la TB, au cours de la dernière décennie, l'émergence de la TB multirésistante (MR) et ultrarésistante (XR) menace de compromettre ces avancées [4]. En 2018, l'OMS estime qu'il y a eu dans le monde, environ un demi-million de nouveaux cas de TB résistantes à la rifampicine dont 78% de cas de TB-MR [5]. Au Gabon, la TB reste une préoccupation majeure avec une incidence de 521 cas pour 100000 habitants ; une coinfection tuberculose –VIH (TB-VIH) oscillant entre 45 – 48% [6] avec une prévalence du VIH évaluée à 4,1% en 2012 dans la population générale [7]. La TB-MR est certainement le nouveau défi de lutte contre la TB. Une étude transversale portant sur les cas de TB en situation d'échec en milieu hospitalier à Libreville à objectifé sur 24 échantillons suspects de résistance aux antituberculeux de première ligne ; 13 cas de TB-MR et 3 cas de TB-XR [8]. La TB-MR est un défi majeur pour le pays, le nombre de cas diagnostiqués étant sans cesse croissant depuis 2015. Cette situation est due aux faibles performances du programme, liées elles-mêmes aux fréquentes ruptures de stock de médicaments de première ligne, et jusqu'en 2015 le pays ne disposait pas d'un programme de prise en charge des patients TB-MR [9]. C'est dans ce contexte, que nous rapportons l'expérience du centre de diagnostic et de traitement de la tuberculose (CDT) du Centre hospitalier et Universitaire (CHU) de Libreville. Les objectifs de cette étude étaient de relever les caractéristiques des patients, les difficultés de prise en charge et le devenir des patients suivis pour TB multirésistante.

POPULATION ET MÉTHODES

Contexte. Le programme national de lutte contre la TB (PNLT) dispose des structures de prise en charge ; les centres de diagnostic et de traitement (CDT), les centres de Traitement (CT) et un Laboratoire national de référence qui est le Laboratoire National de Santé Publique (LNSP). Les centres référents de prise en charge des cas de TB-MR sont ; le centre antituberculeux (CAT) de Nkembo et le CDT du CHU de Libreville. Le CDT du CHU de Libreville est doté d'un laboratoire équipé pour le dépistage microscopique de la TB. Ce laboratoire est supervisé par le LNSP qui lui est équipé d'un appareil GeneXpert (*Cepheid, Sunnyvale, CA, USA*). Il existe une collaboration entre le LNSP et le centre de recherches médicales de Lambaréné (CERMEL) qui est un institut de recherche privée, situé à 250 km de Libreville la capitale par la route. En cas de résistance à la rifampicine détectée par le GeneXpert, les prélèvements d'expectorations sont adressés au CERMEL pour la réalisation des tests phénotypiques de sensibilité aux antituberculeux et les tests de sensibilité génotypique ; le *Line Probe Assay* (LPA) pour la détection de *Mycobacterium tuberculosis* et les mutations les plus courantes conférant une résistance aux antituberculeux de première ligne ou de seconde ligne. L'acheminement des prélèvements se fait une fois par

mois vers le CERMEL. L'initiation des antituberculeux de deuxième ligne en cas de TB-MR est fait essentiellement en ambulatoire, au CDT du CHU de Libreville. Tous les patients bénéficiaient soit d'un protocole court de 9 à 11 mois, soit un protocole long ou régime conventionnel de 20 mois. Le protocole court comportait une phase intensive de 6 mois incluant l'association ; Kanamycine (Km), Moxifloxacine (Mfx), Prothionamide (Pto), Clofazimine (Cfz), Pyrazinamide (PZA), Ethambutol (ETH), et Isoniazide haute dose (INH^{hd}) puis une phase d'entretien ou de consolidation de 5 mois avec Mfx, Cfz, PZA et ETH, après le retrait de la Km et de l'INH^{hd}. Le régime conventionnel comportait une phase intensive de 8 mois incluant l'association de ; Km, Lévofloxacine, (Lfx), Ethionamide (Eto), Cyclosérine (Cs) et la PZA, puis une phase d'entretien de 12 mois avec Lfx, Eto, Cs, PZA, après le retrait de la Km. Les patients éligibles au protocole court étaient tous les patients atteints de TB-MR qui n'ont pas été traités auparavant avec des médicaments de deuxième ligne et chez qui la résistance aux fluoroquinolones et aux agents injectables de seconde ligne a été exclue au LPA ou est jugée hautement improbable. Était exclus du protocole court, tous les patients avec TB-MR extra-pulmonaire. Le suivi clinique, biologique et radiologique était effectué au CDT du CHU de Libreville sur la base des recommandations du PNLT, avec un suivi clinique au moins mensuel. La microscopie et la culture de l'expectoration étaient mensuelle durant la phase intensive et bimensuelle en phase de continuation. Le bilan biologique (créatinine sérique, ionogramme sanguin) était réalisé en début de traitement puis une fois par mois jusqu'au 4^{ème} mois. L'activité des transaminases était appréciée à l'initiation, au 2^{ème} et au 4^{ème} mois. La radiographie du thorax était réalisée en début de traitement, puis semestrielle et en fin de traitement. La dispensation des médicaments était mensuelle. Le DOTS était réalisé en ambulatoire sous supervision d'un membre de la famille préalablement sensibilisé et formé à cet effet. Les injections de Kanamycine étaient réalisées à domicile par un personnel de santé identifié par la famille.

Type et période d'étude

Il s'est agi d'une étude rétrospective portant sur l'analyse descriptive des dossiers des patients reçus successivement au CDT du CHU de Libreville pour TB-MR définie par la résistance du bacille tuberculeux à la rifampicine et à l'isoniazide. Aux vues de la disponibilité des dossiers archivés des patients TB-MR, nous avons exploité ceux des activités allant de 2018 à 2020.

Population d'étude

La population d'étude était constituée de tous les patients TB-MR confirmés, enregistrés au CDT du CHU de Libreville au Gabon, durant la période d'étude.

Critères d'inclusion

Étaient éligible les patients répondant à chacun des critères suivants ; être âgé d'au moins 18 ans, avoir une TB-MR confirmée par l'antibiogramme montrant une mycobactérie du complexe – tuberculosis au moins à la

rifampicine et à l'isoniazide et ayant bénéficié d'un traitement de seconde ligne.

Critères de non inclusion

Tous les dossiers inexploitable, ne contenant aucun résultat bactériologique ont été rejeté. Tous les dossiers de patients TB-MR transférés dans un autre centre de prise en charge n'ont pas également été inclus dans l'étude.

Définitions opérationnelles

Les définitions opérationnelles retenues pour cette étude étaient celle de L'Union internationale de lutte contre la TB et les maladies respiratoires (UICMR) [10], reprise par le PNLT [9] ;

- Guérison : traitement terminé sans preuve d'échec et 2 cultures consécutives à au moins 30 jours d'intervalle sont négatifs dans la phase de continuation.
- Traitement terminé : traitement terminé sans preuve d'échec mais aucune preuve indiquant que 2 cultures consécutives prises à au moins 30 jours d'intervalle sont négatifs dans la phase de continuation.
- Décès : patient qui décède avant la fin de son traitement, quelle qu'en soit la raison.
- Perdu de vue : patient qui a interrompu son traitement pendant plus de 2 mois consécutifs.
- Succès thérapeutique : somme des patients guéris et des patients ayant terminé leur traitement.

D'autres part les paramètres suivants ont été définis ; - le délai diagnostic [11, 12] de la TB encore appelé délai patient : il s'agit du délai entre l'apparition des premiers signes cliniques et la date de la consultation médicale. Il est jugé long lorsqu'il dépasse 30 jours. Le délai de mise sous traitement ou délai institution est le délai séparant la consultation médicale et le début du traitement antituberculeux. Il est considéré long lorsqu'il dépasse 21 jours.

Recueil des données

Le recueil des données s'est fait à partir d'une fiche d'enquête standardisée, individuelle, anonyme, comportant des items sur les données démographiques (âge, sexe, profession, statut matrimonial, la localité d'origine), les données thérapeutiques (régimes thérapeutiques reçus, effets secondaires), les épisodes antérieurs de tuberculose, les données bactériologiques (résultats de l'examen direct des crachats, la culture et l'antibiogramme), les données radiologiques au moment du diagnostic de la TB-MR, de même que l'évolution sous traitement. Les données ont été analysées à base du logiciel Epi-info version 7.2.4.0 (CDC Atlanta).

Considérations éthiques

La confidentialité des informations obtenues à partir des dossiers médicaux des patients a été maintenue tout au long du processus de recueil des données. L'anonymat des patients TB-MR a été préservé durant tout le déroulement de la collecte des données.

RÉSULTATS

Sur 34 cas de TB-MR enregistrés au CHU de Libreville, 26 dossiers répondaient à nos critères d'inclusion et de non inclusion (**Figure 1**).

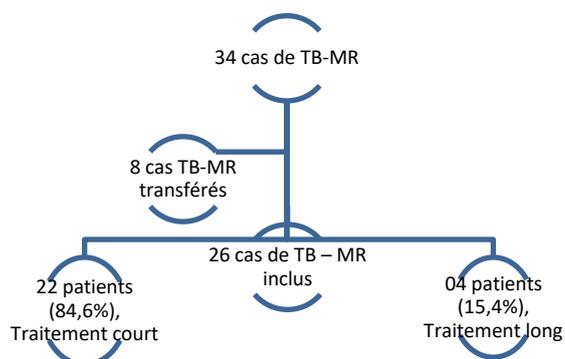


Figure 1 : Diagramme de Flux décrivant la sélection des sujets dans l'étude

Les caractéristiques sociodémographiques sont représentées dans le **Tableau I**.

Tableau I. Caractéristiques généraux des patients TB-MR, au CDT du CHU de Libreville, Gabon, 2018 – 2020

	N=22	(%)
Moyenne d'âge, ±ET, année		32,6±8,9 [13 – 50]
Sexe		
• Masculin (H)	14	53,8
• Féminin (F)	12	46,2
• Sex-ratio H/F	1,6	
Tranches d'âges		
• < 25 ans	6	23,1
• Entre 25 – 45	19	73,1
• > 45 ans	1	3,8
Niveau d'instruction		
• Primaire	5	19,2
• Secondaire	16	61,6
• Supérieurs	5	19,2
Devenir des patients		
• Guéri	8	30,8
• Traitement terminé	2	7,6
• Perdu de vue	8	30,8
• Décédé	8	30,8

La moyenne d'âge était de 32,6±8,9 ans. La tranche d'âge de 25 à 45 ans représentait 73,1% de l'effectif. Le sex-ratio est de 1,6. Les sans-emploi (50,0%) représentaient la couche socioprofessionnelle la plus touchée, suivi des élèves / étudiants (23,1%), des salariés (15,4%) et des agents du secteur informel (11,5%). Près de la moitié des patients (42,3%) provenait des zones périurbaines. La majorité des patients (69,2%) avait un antécédent de tuberculose. La séroprévalence de la coinfection TB-MR / VIH était de 42,3%. Chez les patients coinfectés TB-MR / VIH, le taux de mortalité était de 75% ($p=0,038$). Tous les patients VIH positifs

étaient de type 1. Le protocole de traitement antirétroviral (TAR) des patients sous TAR était l'association du Ténofovir (TDF), Lamuvidine (3TC) et de l'Efavirenz (EFV). Parmi les patients VIH, seuls deux étaient de découverte au moment du diagnostic de la TB-MR. La localisation pulmonaire était le plus fréquente (n=22 ; 84,6%), suivi de la localisation ganglionnaire (n=4 ; 15,7%). Parmi les localisations pulmonaires, on notait un cas d'association TB pulmonaire (TBP) et TB ganglionnaire et un cas de TBP associée à une TB pleurale. Les antécédents médicaux des patients étaient essentiellement dominés par le diabète (n=1), l'insuffisance cardiaque (n=1). L'intoxication tabagique était retrouvée dans 26,9% (n=7). Sur le plan clinique, le délai diagnostic médian ou délai patient était de 181,5 jours soit 6 mois environ avec un intervalle interquartile (IQR) de 85 et 301 jours. Le délai médian de mise sous traitement ou délai institution était de 35 jours avec un IQR [35 – 71,5]. Les signes fonctionnels respiratoires et généraux étaient ; toux (n=22 ; 84,6%), dyspnée (n=13 ; 50,0%), perte de poids (n=24 ; 92,3%), fièvre (n=19 ; 73,1%), anorexie (n=17 ; 65,5%), sueurs nocturnes (n=15 ; 57,7%). La radiographie pulmonaire au moment de l'initiation du traitement de seconde ligne montrait essentiellement des lésions infiltratives (46,1%), excavées (34,6%), un aspect de poumon détruits (5,4 %). Les lésions étaient bilatérales dans 16,3%. La radiographie pulmonaire était normale, chez une patiente VIH positive en échec virologique. Le protocole de seconde ligne le plus prescrit était le protocole court dans 84,6% (n=22). Les principaux effets secondaires étaient : troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, épigastralgies) chez tous les patients, neuf (34,6%) cas de surdité secondaire imputé à la Kanamycine dont trois cas de surdité définitive (11,5%). Deux cas de cytolyse hépatique sévère liée après enquête à une association du traitement de seconde ligne à la phytothérapie. Un cas de DRESS syndrome chez une patiente VIH, imputé au Sulfaméthoxazole Triméthoprime survenue à la fin du 2^{ème} mois de traitement, ayant nécessité une fenêtre thérapeutique de deux mois avec réintroduction progressivement des antituberculeux. Il s'agissait d'une patiente VIH positive avec un taux de CD4 bas 238/ μ L. Au terme des 20 mois de traitement le taux de succès thérapeutique (guérison + traitement complété) était de 38,4% (n=10) et le taux de perdu de vue était de 30,8% (n=8). Les perdus de vue étaient survenus au deuxième mois (M2) dans deux cas, au M3 dans deux cas, au M4 deux cas, et à M7 et M14 dans respectivement un cas chacun. La mortalité était de 30,8% (n=8). Parmi les patients décédés, 87,5% (n=7/8) n'avait pas encore débuté le traitement de seconde ligne. Les décès étaient survenus dans un tableau d'insuffisance respiratoire aigüe durant l'attente des résultats du LPA. Un patient est décédé au cours du traitement de seconde ligne au M4. Parmi les patients Co-infectés TB-MR / VIH, le taux de mortalité était de 75%.

DISCUSSION

Afin de participer à l'optimisation de la prise en charge des patients TB-MR, nous avons réalisé une étude

rétrospective au CDT du CHU de Libreville. Cette étude présente quelques difficultés inhérentes à toute étude rétrospective liée essentiellement à la tenue des dossiers des malades. Chaque malade avait deux dossiers : un dossier pour la TB et un autre pour l'infection à VIH. Malheureusement, les dossiers des patients VIH n'étaient pas souvent accessibles. Nonobstant ces difficultés ce travail offre un aperçu des caractéristiques cliniques et paracliniques de la TB-MR. Il ressort de cette étude que la TB-MR touche avec prédilection les adultes jeunes de 25 et 45, c'est-à-dire le groupe d'âge économiquement productif en situation de précarité ; la majorité des patients (73,1%) était sans revenu reparti en élèves / étudiants (23,1%) et sans profession (50,0%). La cible de la TB-MR est identique [13, 14]. Près de la moitié des patients (43,2%) provenait des zones périurbaines. Malgré la décentralisation, deux centres assurent la plus grande activité de lutte antituberculeuse du pays [3, 15]. Ce qui est le reflet d'une décentralisation insuffisante, avec comme corollaire une sous-détection des cas de TB-MR du fait d'une couverture sanitaire insuffisante de la population par les services de santé de proximité [3, 16]. Un long délai diagnostic de la TB peut aggraver la maladie, augmenter le risque de décès et de transmission de la maladie [11]. Le délai diagnostic médian ou délai patient et le délai diagnostic médian de mise sous traitement ou délai institutionnel étaient respectivement de 181,5 jours et 35 jours. Plusieurs raisons à cela. Première une décentralisation insuffisante de la couverture sanitaire de la population par des services de santé de proximité [16]. Le manque de réaction prompt du personnel des centres de santé à référer les patients devant la persistance d'une toux chronique ne répondant pas aux antibiotiques usuels, d'une part, et aux considérations socioculturelles des patients sur la TB, d'autre part pourraient expliquer l'allongement du délai diagnostic du patient [17]. Secundo, les consultations, les examens bactériologiques et radiologiques sont à la charge du patient induisant ainsi des coûts supplémentaires pouvant atteindre jusqu'à 150 euros par patient, soit plus que le salaire minimal interprofessionnel garanti (SMIG) dans le pays [3]. Tertio, les difficultés organisationnelles du PNLT. En effet, le PNLT ne dispose pas d'un laboratoire supranational à la capitale capable de réaliser la culture des expectorations ou les tests génotypiques. Tous les prélèvements sont acheminés dans un institut privé (CERMEL) à 250 km de la capitale par la route une fois par mois. Enfin, les fréquentes ruptures des réactifs qui ne permettent pas souvent de débiter un traitement de seconde ligne. La relation entre l'écllosion de la TB résistante et un traitement antituberculeux antérieur est forte. Le traitement antérieur a été clairement identifié comme facteur de multirésistance [13]. Plus de la moitié (n=18 ; 69,2%) de l'effectif de notre échantillon avait une résistance acquise. Ce qui est proche des résultats (68,2%) de Bopaka et al., [18]. Alors que dans l'étude Ahui et al., [1] en Côte d'Ivoire et Ouédraogo et al., [19] au Burkina Faso tous les patients avaient un antécédent de TB. Les protocoles en cas de TB-MR varient selon les pays. La stratégie thérapeutique repose sur les bases de

prescription de l’OMS, expliquant la multiplicité des protocoles [13]. Les effets secondaires les plus fréquents étaient digestifs. Trois patients ont développé une surdité secondaire définitive à la prise de Kanamycine après la fin du traitement. La prise du traitement de la TB doit être régulière. A la forme classique de supervision directe, le PLNT a opté pour une supervision tutorial. En effet, dans le meilleur des schémas, le patient est accompagné par un proche, dit tuteur, jusqu’à la guérison [3]. Cette méthode semble avoir montré ses limites en jugé par le grand nombre de perdu de vue (30,8%) et le taux de succès thérapeutique faible (38,4%) loin des objectifs du PNLT. Ce taux de succès thérapeutique est proche de celui de Ouédraogo et al., [19] au Burkina Faso et loin du taux de succès thérapeutique d’Ahui et al., [1] en Côte d’Ivoire et de Bopaka et al., [18] au Congo Brazzaville. Le taux de succès thérapeutique était de 38,4% et le taux de mortalité des patients coinfectés TB-MR/VIH était de 75%. Dans une précédente étude réalisée au Gabon, au CERMEL dans la région de Lambaréné, le taux de succès thérapeutique était de 53% et le taux de mortalité des patients coinfectés TB-MR/VIH était de 25% [20]. Ces données semblent être en augmentation illustrant ainsi l’échec de la stratégie DOTS (*Daily Observed Therapy-Short Course*) au Gabon [3]. Mais des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l’étendue de la situation.

CONCLUSION

La réduction du délai diagnostique et thérapeutique de la TB-MR passe obligatoirement par une réflexion sur une réorganisation du programme national de lutte contre la tuberculose, par l’information, la sensibilisation et l’amélioration du diagnostic précoce par la formation continue des acteurs de santé impliqués dans la prise en charge de la TB-MR. Ainsi une décentralisation des services périphériques de prise en charge de la TB-MR est souhaitable. Elle ne sera efficace qu’avec le renforcement adéquat des plateaux techniques et la mise en place d’un laboratoire supranational à la capitale afin de raccourcir les délais de mise sous traitement.

CONFLITS D’INTERETS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d’intérêts.

RÉFÉRENCES

- Ahui B.J.-M, Horo K., Bakayoko A.S, Kouassi A.B, Anon J.C, Brou-Gode V.C, et al. Évaluation du traitement de la tuberculose multirésistante en Côte d’Ivoire de 2008 à 2010. *Rev Pneumol Clin.* 2013 ; 69 : 315 – 319.
- Smaoui Fourati S, Mzid H, Marouane C, Kammoun S, Messadi-Akrout F. Tuberculose multirésistante : épidémiologie et facteurs de risque. *Rev Pneumol Clin* (2015) ; 71 : 233 – 241.
- Toung Mve M, Bisvigou U, Diop Barry N.C, Ella Ondo C, Nkoghe D. les causes d’abandon et les motivations d’une reprise de traitement au Centre antituberculeux de Libreville (Gabon). *Cahier Santé* 2010 ; 20(1) : 31 – 34.
- Mjid M, Cherif J, Ben Salah N, Toujani S, Ouahchi Y, Zakhama H et al. Épidémiologie de la tuberculose. *Rev Pneumol Clin* (2015) ; 71 : 67 – 72.
- OMS, rapport sur la tuberculose dans le monde. Résumé ; d’orientation 2019.

- https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2019_ExecutiveSummary_fr.pdf [Consulté le 08/08/2021].
- WHO, 2019. Profil de la tuberculose Gabon. Disponible dans https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?inputs_entity_type=%22country%22&lan=%22FR%22&iso2=%22GA%22 [consulté le 06 Août 2021].
- Direction Générale de la Statistique (DGS) du Gabon et ICF International, 2012. Enquête Démographique et de Santé du Gabon 2012 : Rapport de synthèse. Calverton, MD: DGS et ICF International.
- Moungoungui D, Ondounda M, Mandji Lawson J.M, Fabre M, Gaudong L, Mangouka L, et al. Tuberculose multirésistante à l’hôpital d’instructions des armées de Libreville (Gabon) à propos de 16 cas. *Bull Soc Pathol Exot* 2012 ; 105 : 1 – 4.
- Guide Technique de prise en charge de la tuberculose pharmaco-résistante au Gabon. 1^{ère} Edition, Révision Novembre 2019. 153p.
- Piubello A, Ait-Khaled N, Caminero JA, Chiang C-Y, Dlodlo RA, Fujiwara Pi et al. Guide pratique pour la prise en charge de la tuberculose résistante. Paris, France : Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICMTB), 2018. 109p.
- Cherif J, Mjid M, Ladhar A, Toujani S, Mokadem S, Louzir B, et al. Délai diagnostique de la tuberculose pulmonaire et pleurale. *Rev Pneumol Clin.* 2014 ; 70(4), 189–194.
- Ndeikoundam Ngangro N, Chauvin P, Halley des Fontaines V. Les déterminants du délai de diagnostic de la tuberculose dans les pays aux ressources limitées. *Rev Epidemiol Sante Pub.* 2012 ; 60 : 47 – 57.
- Horo K, Aka-Danguy É, Kouassi Boko A, N’gom A.S, Gode C.V, Ahui Brou J.M, et al. Tuberculose multirésistante : à propos de 81 patients suivis dans un service de pneumologie en Côte d’Ivoire. *Rev Pneumol Clin.* 2011 ; 67 : 82 – 88.
- Vezeris N, Robert J. Tuberculose multirésistante : prise en charge. *La Lettre de l’Infectiologue – Tome XVIII – n°5 – septembre – octobre 2003* : 186 – 191.
- Kombila, D. U., Moussavou-Kombila, J.-B., Grobusch, M. P., Lell, B. (2012). Clinical and laboratory features of tuberculosis within a hospital population in Libreville, Gabon. *Infection*, 41(3), 737–739.
- Boulaïbal F, Chaulet P. La tuberculose en Afrique : épidémiologie et mesure de lutte. *Med Trop* 2004 ; 64 : 224 – 228.
- Kombila UD, Ndiaye EHM, Fafa Cisse M, Diouf NF, Sagne JM, Dia S, et al. Itinéraire thérapeutique et caractéristiques radiologiques des patients tuberculeux bacillifères dépistés au centre hospitalier national universitaire de Fann (CHNUF), Dakar. *Rev Pneumol Clin* 2017 ; 73(5), 240–245.
- Bopaka RG, Okemba Okombi FH, Bemba ELP, Ndinga Essango EB, Ossalé-Abacka K.B, Koumeka PP, et al. Prise en Charge de la Tuberculose Multirésistante À Brazzaville. *Health Sci. Dis* 2020 ; 21(6) : 12 – 16.
- Ouédraogo SM, Ouédraogo AR, Birba E, Ouédraogo G, Badoum G, Boncoungou/Nikiéma K, et al. Tuberculose multi résistante à Bobo-Dioulasso : Aspects épidémiologiques, cliniques, radiographiques et évolutifs. *Rafmi* 2014 ; 1(2) : 1 – 44.
- Bélard S, Remppis J, Bootsma S, Janssen S, Kombila DU, O. Beyeme Justin et al. Tuberculosis Treatment Outcome and Drug Resistance in Lambaréné, Gabon: A Prospective Cohort Study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 95(2), 2016, pp. 472–480.