

Tuberculose multirésistante au cours de la grossesse : à propos de Six cas dans les centres de traitement à Conakry.

Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: six cases from treatment centers in Conakry.

Touré D^{1,2*}, Camara A^{1,2}, Camara S², Nabé AK², Camara AL², Camara ON², Oularé FF², Diallo TH^{1,2}, Barry AO^{1,2}, Camara LM^{1,2}

¹ Université Gamal Abdel Nasser de Conakry, Faculté des sciences et techniques de la santé

² Hôpital national Ignace Deen, Service de Pneumologie

*Correspondances : Demba TOURE Email : touredemba11@gmail.com Tel : (00224)621763025

MOTS CLÉS : TB-MR, Grossesse, antituberculeux de 2^{ème} ligne, Conakry

RESUME

Introduction : la tuberculose multirésistante au cours de la grossesse constitue un enjeu thérapeutique/Défi pour le programme de lutte contre la tuberculose. L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques clinique, thérapeutique et évolutif des femmes enceintes et atteintes de TBMR à propos de six (6) cas dans les centres de traitement à Conakry.

Méthodes et patients : il s'agissait d'une étude rétrospective de type descriptif de 2 ans allant de 2018 à 2020. Elle portait sur les dossiers de 6 patientes enceintes, atteintes de la tuberculose multirésistante et traitées dans les centres de traitement à Conakry.

Résultats : Sur 175 femmes atteintes de TBMR, six (6) femmes au cours de la grossesse étaient atteintes de cette forme grave de la tuberculose soit une fréquence de 3,43%. L'âge moyen était de 27 ans avec les extrêmes de 21 et 36 ans. La médiane d'âge de gestation était de 20 SA. Selon les antécédents de TB, 5(83,33%) déjà traités de TB sensible. Selon les comorbidités associées, le VIH/SIDA 1cas (16%). La dénutrition 4(66,67%). Les symptômes à l'admission étaient dominés par la toux chronique 100%, l'expectoration 5(83,33%), la fièvre 4(66,67%) l'asthénie physique 5(83,33%). Le schéma court injectable était utilisé dans 4(66,67%) et 2cas avec le schéma personnalisé. Les effets indésirables les plus observés étaient respectivement, vomissements 4(66,67%), démangeaison 50%, élévation des transaminases 33,33%, créatinémie 16%. La guérison 100% avec une issue favorable de la grossesse sans complication 100%.

Conclusion : la tuberculose multirésistante peut être traitée sans complications chez la mère et chez le nouveau-né. Le choix thérapeutique demande un large consensus permettant d'élaborer un schéma personnalisé.

SUMMARY

Introduction: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in pregnancy is a therapeutic challenge for the tuberculosis control programme. The aim of this study was to describe the clinical, therapeutic and evolutionary characteristics of pregnant women with MDR-TB in six (6) cases in treatment centres in Conakry.

Methods and patients: This was a 2-year retrospective descriptive study from 2018 to 2020. It focused on the records of 6 pregnant patients with multidrug-resistant tuberculosis treated in treatment centres in Conakry.

Results: Out of 175 women with MDR-TB, six (6) women during pregnancy were affected by this severe form of tuberculosis, i.e. a frequency of 3.43%. The mean age was 27 years, with extremes of 21 and 36 years. The median gestational age was 20 weeks' gestation. According to the history of TB, 5 (83.33%) had already been treated for sensitive TB. Associated comorbidities : HIV/AIDS 1 case (16%). Undernutrition 4(66.67%). Symptoms on admission were dominated by chronic cough 100%, sputum 5(83.33%), fever 4(66.67%) and physical asthenia 5(83.33%). The short injectable regimen was used in 4(66.67%) and 2 cases with the personalised regimen. The most common adverse events were vomiting 4(66.67%), itching 50%, elevated transaminases 33.33% and creatinemia 16%. The cure rate was 100%, with a favourable pregnancy outcome with no complications.

Conclusion: Multidrug-resistant tuberculosis can be treated without complications in either the mother or the newborn. The choice of treatment requires a broad consensus, enabling a personalised regimen to be devised.

KEY WORDS: MDR-TB, Pregnancy, 2nd-line anti-tuberculosis drugs, Conakry.

INTRODUCTION

L'épidémiologie de la tuberculose pendant la grossesse reflète à celle de la tuberculose en général [1]. La tuberculose (TB) est la principale cause infectieuse de mortalité à l'échelle mondiale [2]. Selon l'OMS, en 2013, la tuberculose a causé la mort d'un demi-million de femmes dans le monde dont la plupart étaient due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [3]. La grossesse est un état qui s'accompagne de modifications physiologiques en termes de métabolisme, d'immunité, mais aussi sur le plan de la pharmacocinétique [4]. Certaines situations infectieuses apparaissent plus fréquemment lors de la grossesse [4]. La tuberculose peut avoir un impact sur toutes les phases de la reproduction féminine, y compris la fertilité et l'issue de la naissance. L'infection dans les organes reproducteurs peuvent également entraîner l'infertilité comme une grossesse abdominale ou tubaire [5]. Plusieurs études ont montré que la tuberculose génitale était la cause de 1 à 17% des cas d'infertilité [6 ;7]. La tuberculose génitale peut provoquer une obstruction des trompes, une altération de l'implantation en raison d'une atteinte de l'endomètre, d'un échec ovulatoire dû à l'atteinte ovarienne et synéchies de la cavité utérine. Une grossesse réussie, même après un traitement contre la tuberculose, est inhabituelle et nécessite souvent une fécondation in vitro et transfert d'embryons [8]. Des études réalisées au Mexique, en Inde et Taiwan ont montré que les nourrissons nés de mères atteintes de la tuberculose ont une augmentation de 2 à 3 fois des taux de prématurité et faible poids à la naissance et une augmentation de la mortalité périnatale peut être multipliée par 6 [8 ; 9]. Les issues périnatales indésirables étaient associées à un diagnostic tardif, à un traitement inadéquat et à un stade avancé de la maladie [9]. La présentation de la tuberculose chez la femme enceinte est similaire à celle des femmes non enceintes [10], mais le diagnostic peut être retardé par la nature non spécifique des premiers symptômes [11] et la fréquence des malaises et de la fatigue au cours de la

grossesse [12]. Le diagnostic de la tuberculose pulmonaire est également compliqué par le fait que les femmes atteintes de tuberculose associée à la grossesse sont plus susceptibles de reporter une radiographie thoracique [11] et que l'investigation de la tuberculose à frottis d'expectoration négatif est plus difficile. D'autres études ont trouvé des symptômes moins importants chez les femmes enceintes atteintes de tuberculose. La tuberculose pulmonaire est la forme qui est associée à la plupart des problèmes chez celles dont le diagnostic est tardif, la morbidité obstétricale est multipliée par quatre et travail prématuré par neuf [13]. Une fréquence plus élevée d'avortements, de toxémies et de complications intrapartum ont été rapportées dans une autre série [14]. Dans une petite étude indienne, n'a révélé aucune mortalité maternelle signalée [15]. Cependant, en Afrique subsaharienne la tuberculose est une cause de plus en plus importante de mortalité non obstétricale. La plupart des décès est en combinaison avec la séropositivité [16], la double épidémie étant un facteur majeur dans une multiplication par huit de la mortalité maternelle. Le fœtus ne peut être infecté in utero que par le biais du cordon ombilical. C'est rare, avec moins de 300 cas ont été signalés [17]. Une infection non traitée ou mal traitée peut avoir des conséquences graves aussi bien au niveau maternel que fœtal. Les données d'innocuité des médicaments pendant la grossesse, disponibles dans la littérature médicale, sont souvent limitées. Des anciennes études avaient procédé à l'évaluation du transfert des antibiotiques chez la femme enceinte en fin de grossesse. Les dosages étaient réalisés principalement sur le liquide amniotique ou au cours de l'accouchement dans le sang veineux de cordon. Ces études ont été abandonnées en raison de limitations éthiques évidentes, mais ont constitué une base d'informations sur le sujet. Pour les antibiotiques récents, les modèles animaux sont largement utilisés avant leur mise sur le marché. Leur utilisation en pratique médicale doit obligatoirement

s'accompagner de recommandations très strictes de non-utilisation chez la femme enceinte. Les recommandations officielles actuelles (AFSSAPS) n'autorisent qu'un nombre très restreint de familles d'antibiotiques dont l'innocuité est assurée. L'utilisation d'un grand nombre des antituberculeux de 2^{ème} ligne au cours de la grossesse est généralement déconseillée pour manque de preuves [4]. Le schéma thérapeutique utilisé et recommandé par l'OMS est le schéma court de neuf (9) mois comprenant des injectables [18]. Le traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR) est considéré aujourd'hui comme une composante essentielle des standards internationaux pour les soins de la tuberculose, et est en voie d'être intégré dans la stratégie DOTS (Directly Observed Treatment Short-course-traitement de brève durée sous observation directe) de lutte antituberculeuse [19]. Les médicaments antituberculeux sont à double tranchant : ils éliminent les organismes tuberculeux, mais entraînent aussi la sélection de micro-organismes naturellement résistants. Ainsi, les souches peuvent devenir résistantes à plusieurs agents, et les patients ont plus de risques d'acquérir de nouvelles résistances [20].

METHODES ET PATIENTS

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive de deux ans allant de 2018 à 2020. Elle a porté sur six (6) patientes en grossesse atteintes de tuberculose multirésistante, suivies dans les trois (3) centres de traitement à Conakry. Elles étaient incluses sur la base de leur profil de résistance, Nous avons recueilli les informations à partir des dossiers de suivi, les registres du laboratoire national de références de mycobactéries et les registres de suivi électroniques des sites de prise en charge. Les données ont été collectées par application GIC Collect for iOS dans sa version 1.0.69, analysées par Epi-Info dans sa version 7.2.5.0. Les moyennes et les extrêmes étaient déterminés pour les variables quantitatives. Les proportions étaient calculées pour les variables qualitatives

RESULTATS

Sur 175 femmes atteintes de TBMR, six (6) femmes en grossesse étaient atteintes de cette forme grave de la tuberculose soit une fréquence de 3,43%. L'âge moyen était de 27 ans avec les extrêmes de 21 et 36 ans. La médiane d'âge de gestation était de 20 SA.

Selon les antécédents de TB, 5(83,33%) déjà traités de TB sensible. Selon les comorbidités associées, le VIH/SIDA 1cas (16%). La dénutrition 4(66,67%). Les symptômes à l'admission étaient dominés par la toux chronique 100%, l'expectoration 5(83,33%), la fièvre 4(66,67%) l'asthénie physique 5(83,33%). Toutes les six (6) femmes atteintes de cette forme de tuberculose ont bénéficié le traitement de seconde ligne selon le protocole national de prise en charge de la Guinée soit 100%. Les effets indésirables les plus observés étaient respectivement, vomissements 4(66,67%), démangeaison 50%, élévation des transaminases 33,33%, créatinémie 16%. La guérison 100% avec une issue favorable de la grossesse sans complication 100%.

Tableau1 : Répartition en fonction des caractéristiques sociodémographiques

Age	Effectif	%
20-25	3	50%
26-31	2	33%
32-37	1	17%
Profession		
Menagère	4	67%
Marchande	1	17%
Personnel médical	1	16%
Antécédents TB		
Nouveau	1	17%
Echec	1	16%
Rechute	4	67%
Statut VIH		
VIH Positif	1	17%
VIH Négatif	5	83,33
Malnutris (IMC inf à 18)	4	67%
Malnutris IMC= 18,23 et 20,15)	2	33%

Tableau 2 : Répartition des patientes TBMR selon les signes cliniques à l'admission

Signes symptômes	Fréquence	%
Toux chronique	6	100%
Expectoration	5	83,33%
Douleur thoracique	1	16%
Dyspnée	2	33%
Vomissements	1	16%
Fièvre	4	66,67%
Anorexie	5	83%
Asthenie physique	2	33,33%
Amaigrissement	3	50%

Tableau : Répartition des patientes selon l'issue du traitement de 2^{ème} ligne et de la grossesse

Malades	Régimes de traitement	Types d'accouchement	Issue du traitement	Complication au cours de la grossesse	Complication dans les suites de couches	Complications Poids et l'enfant
1 ^{ère}	Standard	Par voie basse	Guérie	Absente	Absente	Absente (2055g)
2 ^{ème}	Personnalisé	Par voie basse	Guérie	Absente	Absente	Absente (2300g)
3 ^{ème}	Standard	Par voie basse	Guérie	Absente	Absente	Faible (2350g)
4 ^{ème}	Standard	Par voie basse	Guérie	Absente	Absente	Absente (2524g)
5 ^{ème}	Standard	Par voie basse	Guérie	Absente	Absente	Absente (2412g)
6 ^{ème}	Standard	Par voie basse	Guérie	Absente	Absente	Absente (2240g)

DISCUSSION

La fréquence de la grossesse était de 3,43% parmi 175 femmes atteintes de multirésistante. L'âge moyen des patientes était de 27 ans avec les extrêmes de 21 ans et 36 ans. La médiane de grossesse était 20 semaines de gestation, 1cas (33,33) de grossesse gémellaire. La sérologie VIH était positive dans 16,67%. Bien que cette fréquence soit de loin, inférieure à celle des hommes, par contre elle reflète aux données de la littérature chez les femmes atteintes de TB sensible. Dans notre population, 66,67% des femmes avaient déjà fait un épisode antérieur de TB sensible. Le développement de la souche multirésistante chez ces femmes concordent aux données de la littérature sur la population exposée à développer la tuberculose multirésistante par le biais de la mutation par sélection [20 ;21]. Les malades ayant déjà un épisode de traitement antituberculeux sont plus exposés à faire une tuberculose multirésistante.

Selon le protocole de prise en charge des malades, les résultats de dépistage, de suivi clinique, bactériologique et des effets indésirables chez tous les patients suivis dans les régions sont remontés et analysés par le niveau central et le comité clinique mis en place [21]. Le respect du protocole de prise en charge de ces patientes était à 100% dans tous les sites, car le délai moyen de consultation décrit après apparition des symptômes était de 26 jours, la réalisation du bilan Pré-thérapeutique à 100%, l'obtention du consentement avant le début du traitement à 100%. Les symptômes dominants étaient faits de la toux chronique dans 100% des cas, la fièvre 66,67% l'asthénie physique 83,33%. Ces résultats sont

parfaitement en accord avec la pathogénie de la tuberculose, selon laquelle les manifestations cliniques sont tardives à cause de l'immunité retardée de l'organisme et la multiplication lente des bacilles, ce qui amène les malades à consulter tardivement [22]. L'atteinte pulmonaire est la forme la plus fréquente et plus contagieuse se manifestant par une toux chronique et persistante [23]. Les effets indésirables observés au cours du traitement étaient respectivement, élévation des transaminases (grade 2) dans 33,33% des cas, aggravation des nausées et vomissements (grade 2) dans 66,67%, démangeaisons dans 50%, bourdonnements d'oreille (grade 3) dans 33,33% avec une PAM 28 dB, douleur épigastrique dans 33% des cas, accentuation de l'asthénie physique (grade 2) retrouvée dans 100% des cas, une moyenne d'allongement de QT corrigé à 520 ms au deuxième mois. Les données concernant l'utilisation de nombreux médicaments de 2^{ème} intention chez les femmes enceintes sont limitées [24], car ces dernières n'ont pas été incluses de manière équitable dans la plupart des essais cliniques sur la TBMR y compris ceux établissant l'innocuité et l'efficacité des schémas thérapeutiques entièrement oraux [25]. Les agents injectables tels que l'amikacine doivent être évités, sauf en cas de traitement de secours, car ils peuvent entraîner une perte auditive permanente chez les femmes enceintes et les Bébés en développement en raison des lésions des nerfs crâniens VIII liée à la dose cumulée. L'éthionamide et le Prothionamide peuvent induire les nausées et des vomissements, ce qui peut aggraver l'hyperémie associé à la grossesse. En outre ces médicaments

peuvent être hépatotoxiques et provoquer des anomalies du tube neural, bien que le mécanisme de ces dernières ne soit pas entièrement clair et ne dépend pas de la dose [26].

Toutes ces femmes étaient évaluées avec un taux de succès thérapeutique à 100%. Aucune complication au cours de la grossesse, pendant l'accouchement n'a été retrouvée. Deux (2) enfants seulement avaient présenté un faible poids de naissance soit respectivement 2356 Kg et 2260Kg. Parmi ces patientes, cinq (5) avaient des résultats de culture négative à la fin de la phase intensive, les six patientes avaient les cultures négatives à la fin du traitement. Durant le suivi post traitement antituberculeux, les six patientes sont restées asymptomatiques durant les trois mois avec des microscopies négatives et cultures négatives. Ces résultats montreraient l'absence d'un cadre spécifique dans l'évolution des femmes enceintes sous traitement anti-TB de 2^{ème} ligne avec le schéma standard et personnalisé en dehors des effets indésirables en rapport avec les molécules décrites déjà dans la littérature. La durée du traitement retrouvée dans notre cohorte contraste à d'autres données. En ce qui concerne la durée du traitement, bien que les femmes enceintes n'aient pas été incluses dans la plupart des études portant sur des schémas thérapeutiques plus courts entièrement oraux, il n'y a aucune raison pour qu'elles ne bénéficient pas des schémas plus courts contenant des médicaments qui ne sont pas contre indiqués pendant la grossesse. Selon l'issue thérapeutique, toutes ces six (6) patientes étaient guéries avec un succès thérapeutique à 100%. Aucune complication au cours du traitement, ni pendant les accouchements n'a été rapporté. Parmi les nouveau-nés, deux enfants présentaient un faible poids de naissance respectivement 2356 Kg et 2137 Kg. Ce résultat corrobore aux données trouvées dans une méta-analyse, Bar-Oz et al. [28 ;29] qui conclue que l'utilisation des quinolones pendant le premier trimestre de la grossesse ne représente pas un risque accru de malformations majeures reconnues après la naissance, mortinatalité, de prématurité ou de faible poids à la naissance [29]. Ce fait similaire a été prouvé aussi par Shin et al. qui avaient rapporté dans leur étude que, dans certaines circonstances, la TB-MR peut être traitée avec succès pendant la grossesse [28]. D'autres auteurs également ont récemment publié les résultats concordants. Klaus- Dieter et al. Ont décrit un résultat positif pour les nouveau-nés avec l'utilisation des médicaments de deuxième ligne.

CONCLUSION

La tuberculose multirésistante peut être traitée sans complications chez la mère et chez l'enfant. Le choix thérapeutique demande un large consensus permettant d'élaborer un schéma personnalisé. Une surveillance stricte des effets indésirables des médicaments de la part du personnel médical permet d'obtenir une guérison sans sequelle invalidante pour la mère.

REFERENCES

1. **Dye C, Watt C J, Bleed D M, et al.** Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally. *JAMA* 2005; 293: 2767- 2775.
2. **World Health Organization.** Global tuberculosis report 2018. Available at: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565646_eng.pdf. Retrieved February 17, 2020. 2.
3. **Sobhy S, Babiker Z, Zamora J, Khan KS, Kunst H.** Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 2017; 124:727-33.
4. **É Arnaud, L Spiesser-Robelet, O Bourdon, O Sibony:** Antibiotics and pregnancy, 2009; 11: 65-80
5. **Mathad JS, Gupta A.** Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin Infect Dis* 2012; 55:1532-49. 18.
6. **Centers for Disease Control and Prevention.** TB treatment and pregnancy. Available at: <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/pregnancy.htm>. Retrieved February 17, 2020.
7. **Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S, Zumla A.** Urogenital tuberculosis epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Urol* 2019; 16:573-98.
8. **American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases.** Red book 2018-2021: report of the committee on infectious diseases. 31st ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.
9. **Malhame I, Cormier M, Sugarman J, Schwartzman K.** Latent tuberculosis in pregnancy: a systematic review. *PLoS One* 2016;11:e0154825.
10. **Good JT, Iseman MD, Davidson PT, et al.** Tuberculosis in association with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140: 492-8. 16
11. **Doveren RFC, Block R.** Tuberculosis and pregnancy: a provincial study (1990-96). *Neth J Med* 1998; 52:100-6. 17
12. **Hamadeh MA, Glassroth J.** Tuberculosis and

pregnancy. *Chest* 1992; 101:1114-20.

13. Figueroa-Damien R, Arredondo-Garcia JL.

Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. *Am J Perinatol* 1998; 15:303-6.

14. Bjerkedal T, Bahna SL, Lehmann EH. Course and outcome of pregnancy in women with pulmonary tuberculosis. *Scand J Respir Dis* 1975; 56:245-50. 70

15. Jana N, Vasishta K, Jindal SK, et al. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. *Int J Gynecol Obstet* 1994; 44:119-24.

16. Ahmed Y, Mwamba P, Chintu C, et al. A study of maternal mortality at the University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia: the emergence of tuberculosis as a major non-obstetric cause of maternal death. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:675-80.

17. Cantwell M, Snider DE Jr, Cauthen G, et al. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA* 1994; 272:535-9.

18. Beitzke H. Ueber die angeborene tuberkulose infektion. *Ergeb Ges Tuber Forsch* 1935; 7:1-30.

19. Rich AR. The mechanism of acquired sensitivity. In: *The pathology of tuberculosis*. Springfield, IL: C C Thomas, 1994: 513.

20. Organisation mondiale de la Santé, Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux, 3e éd., Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB 2003.313)

21. République de guinée, guide technique de prise

en charge de la tuberculose résistante, 4ème édition. 2021. (P11-12) (Vol 82).

22. Sotiros D, Chaparas : Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé. L'immunité dans la tuberculose. 60 (6) : 827-844 (1982)

23. République de Guinée, Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique. Programme National de Lutte Contre la Tuberculose : Rapport annuel 2022 des activités de lutte contre la tuberculose en Guinée, PP :18-20.

24. Association Médicale Mondiale : Cours sur la tuberculose multirésistante (TB-MR), France, 2008. PP :6-9. Vol :

25. Klaus-Dieter K, Lessnau L, Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Chest* 2003; 123: 953-956.

26. Nitta A T, Milligan D. Management of four pregnant women with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1298-1304.

27. Bar-Oz B, Moretti M E, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The safety of quinolones a meta analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143: 75-78.

28. Shin S, Guerra D, Rich M, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 996-1003.

29. Loveday M, et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis* 2021; 72(7):1158-1168.