

APPORT DU GENEXPERT MTB/RIF DANS LA DETECTION DE L'INFECTION A *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* ET LA RESISTANCE A LA RIFAMPICINE A L'HOPITAL GENERAL DE REFERENCE DE KIRUNGU-MOBA, SUD-EST DE LA REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE DU CONGO

[CONTRIBUTION OF THE MTB/RIF GENEXPERT IN THE DETECTION OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* INFECTION AND RIFAMPICIN RESISTANCE AT THE GENERAL REFERENCE HOSPITAL OF KIRUNGU-MOBA, SOUTH-EAST OF THE DEMOCRATIC REPUBLIC OF CONGO]

MAPENZI MUNKOMBWE Jodelle¹, KABEMBA BUKASA Héman*², NGONGO KABOTO Albert², LUMBWE YEMBA François³, KAMUNGA YAMBA Augustin⁴

¹Section des Sciences Infirmières, Institut Supérieur des Techniques Médicales de Kalemie, République Démocratique du Congo

²Section des Sciences Infirmières, Institut Supérieur des Techniques Médicales de Lubao, République Démocratique du Congo

³Section de Gestion des Institutions de santé, Institut Supérieur des Techniques Médicales de Kalemie, République Démocratique du Congo

⁴Section de Gestion des Institutions de santé, Institut Supérieur des Techniques Médicales de Lubao, République Démocratique du Congo

*Auteur correspondant

RESUME

Introduction : La tuberculose pharmaco-résistante est une menace réelle sur notre capacité d'élimination de la tuberculose comme problème de santé publique. La prévention et le contrôle de la résistance à la rifampicine et isoniazide demeure notre priorité. Cette étude vise à déterminer les facteurs associés à la TB-RR.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude transversale à visée analytique des échantillons de crachats envoyés au GeneXpert/RIF à l'hôpital général de référence de Kirungu-Moba de 2019 à 2022. Les données ont été collectées à l'aide de Kobocollect à partir des registres des tuberculeux et des analyses biologiques au GeneXpert. L'analyse statique au seuil de 0,05 a été effectuée avec Epi Info 7.2

Résultats : Des 1589 échantillons des crachats analysés au GeneXpert, 31,3% (497) étaient positifs au *Mycobacterium tuberculosis* et 4,0% (20 cas) de Tuberculose résistante à la rifampicine (TB-RR). L'âge moyen des cas de tuberculose pulmonaire est de 37,35 ± 16,7 ans avec les extrêmes de 6 à 78 ans, sex ratio de 1,4 en faveur des hommes. La durée moyenne de transport entre le site de prélèvement et l'analyse au GeneXpert est de 5,8 jours (2 – 17 jours). La durée de conservation des échantillons en moins de huit jours est en liaison avec le risque d'obtenir les résultats MTB-positif (OR 4,49 ; IC95% 2,94 – 6,85 ; p 0,0000), mais n'influe pas sur le risque de TB-RR (OR 0,41 ; IC95% 0,158 – 1,092 ; p 0,1276). L'âge inférieur ou égal à 30 ans (OR 1,36 ; IC95% 1,09-1,070 ; p 0,007), le sexe masculin (OR 1,30 ; IC95% 1,05-1,61 ; p 0,017) et la zone de santé de Moba (OR 1,69 ; IC95% 1,28-2,26 ; p 0,0003) sont des facteurs de risque liés au développement de la tuberculose. Les facteurs associés à la TB-RR sont les tests Xperts indiqués chez les présumés MDR (RR 239 ; IC95% 60,07-954,88 ; p 0,0000) et le sexe masculin (OR 14,89 ; IC95% 2,698-115,08 ; p 0,0012).

Conclusion : La proportion des échantillons envoyés au GeneXpert demeure encore faible. Il faut renforcer les activités de la stratégie DOTS et la surveillance pharmacologique des médicaments antituberculeux.

Mots-clés : *Mycobacterium tuberculosis*, Rifampicine, GeneXpert, Tuberculose, RDC

ABSTRACT

Introduction: Drug-resistant TB is a real threat to our ability to eliminate TB as a public health problem. The prevention and control of drug resistance to rifampicin and isoniazid remains our priority. This study aimed to determine the prevalence and risk factors of Rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB).

Methods: This was a cross-sectional and analytical study among sputum samples sent to GeneXpert/RIF at Kirungu-Moba General Referral Hospital from 2019 to 2022. Data were collected using KoboCollect from TB registers and biological analyses at GeneXpert. Static analysis at the 0.05 threshold was performed with Epi Info 7.2

Results: Out of the 1589 samples (sputum only) sent to GeneXpert, 31.3% (497) were positive for *Mycobacterium tuberculosis* and 4.0% (20 cases) for Rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB).

The mean age of the pulmonary tuberculosis cases was 37.35 ± 16.7 years with extremes of 6 to 78 years, sex ratio of 1.4 in favour of males. The average transport time from the collection site to the GeneXpert analysis is 5.8 days (2 - 17 days, without preservative reagent). Specimen storage time of less than eight days was associated with the risk of obtaining MTB-positive results (OR 4.49; 95% CI 2.94 - 6.85; p 0.0000), but did not affect the risk of RR-TB (OR 0.41; 95% CI 0.158 - 1.092; p 0.1276). Age less than or equal to 30 years (OR 1.36; CI95% 1.09-1.070; p 0.007), male sex (OR 1.30; CI95% 1.05-1.61; p 0.017) and the Moba health zone (OR 1.69; CI95% 1.28-2.26; p 0.0003) are groups at risk of developing tuberculosis. The factors associated with RR-TB were the Xperts tests indicated in presumed MDRs (RR 239; 95% CI 60.07-954; p 0.0000) and male sex (OR 14.89; 95% CI 2.698-115.08; p 0.0012).

Conclusion: The proportion of samples sent to GeneXpert is still low. DOTS activities and pharmacological surveillance of anti-TB drugs need to be strengthened.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, Rifampicin, GeneXpert, Tuberculosis, DRC

1. Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse causée par le *Mycobacterium tuberculosis*, capable d'affecter tous les tissus humains [1], [2]. Elle demeure à ce jour un problème de santé publique, avec 10,6 millions des cas notifiés (une nette augmentation par rapport à 2020) et 1,6 millions de décès en 2021 [3], [4]. Le rapport de l'organisation mondiale de la santé (OMS) évoque une augmentation des cas de tuberculose pharmaco-résistante, et aucun médicament n'est à l'abri [3], [5], [6]. Ce phénomène est préoccupant pour les acteurs impliqués dans la réussite des objectifs 2035 de l'OMS [7]. Les pays à ressources limitées sont les plus exposés [8]. La rifampicine (RIF) et l'isoniazide (INH) sont les antituberculeux majeurs dans la prise en charge de la tuberculose [9], [10]. L'utilisation non raisonnée de la rifampicine a entraînée l'émergence des souches résistantes de *Mycobacterium tuberculosis* : tuberculose résistante à la rifampicine (TB-RR) [7], [11]. Les mutations génétiques ont été évoquées, avec une répartition géographique décrivant les gènes mutés de *Mycobacterium tuberculosis* [9], [12]. Aucune région de l'OMS n'est épargnée [5], [13], [14], même si certaines régions sont les plus touchées [15], [16]. En Afrique, la résistance à la rifampicine (RR) demeure très élevée, avec des taux pouvant atteindre 51% des tuberculeux dans certaines régions [17]–[19]. La République Démocratique du Congo et l'un des trente pays les plus affectés par la tuberculose et la pharmaco-résistance aux antituberculeux [20], [21]. La littérature scientifique congolaise sur la résistance à la rifampicine n'englobe pas toutes les provinces pour les données des

cinq dernières années [22]–[24]. Les données disponibles renseignent sur une prévalence variant de 5,0 – 26,8% [16], [22]–[25]. Dans la province du Tanganyika et le territoire de Moba en particulier, aucune étude n'a été menée pour déterminer la résistance des de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux, depuis la mise en place de GeneXpert en 2019. D'où l'intérêt de cette étude, qui vise à déterminer la prévalence de TB-RR et les facteurs associés à l'hôpital général de référence de Moba.

2. Méthodologie

2.1. Milieu d'étude

Cette étude a été menée au laboratoire d'analyses biomédicales de l'hôpital général de référence de Moba (HGR,), dans la province du Tanganyika, au sud-est de la République Démocratique du Congo. Le GeneXpert de l'HGR de Moba est destiné à être utilisé pour le compte des zones de santé de Moba et Kansimba, deux zones endémiques et à fortes incidences de la tuberculose.

2.2. Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale à visée analytique des échantillons des crachats envoyés au GeneXpert/RIF à l'hôpital général de référence de Kirungu-Moba de 2019 (année d'installation de test Xpert à Moba) à 2022, soit quatre ans.

2.3. Echantillon et variables d'étude

L'échantillon est exhaustif et systématique sur tous les échantillons des crachats envoyés au laboratoire d'analyse biomédicales sur le période d'étude (n=1589). Le KoboCollect avait servi dans la récolte des données, à partir d'une fiche de collecte des données reprenant les variables d'étude. Les variables d'étude comprenaient : année [2019,2020,2021,2022], âge [ans], sexe [masculin et féminin], profession [agent de la fonction public de l'Etat, commerçant, cultivateur, élève ou étudiant, métier technique privé, aucun], statut matrimonial [marié et célibataire], Aire de santé de provenance [toutes les 25 aires de santé dans la zone de santé de Moba et 21 aires de santé dans la zone de santé de Kansimba], Centre de diagnostic et de traitement ou CDT [5 dans la zone de santé de Moba = Moba-Port, Kiku, Fube, Kirungu-CATAL, et Pepa ; et 5 dans la zone de santé de Kansimba=Mpala, Malibu –Kala, Mwanza, Kibiziwa, Kasenga Nganie], zone de santé [Moba et Kansimba], statut sérologique VIH [positif, négatif, inconnu ou non réalisé], motif de l'examen au GeneXpert [dépistage de la tuberculose, recherche chez le présumé MDR= prisonniers, personnes avec VIH/SIDA], résultats Xpert de la présence de *Mycobacterium tuberculosis* ou tuberculose [MTB positif, MTB négatif, MTB indéterminé], résultat GeneXpert sur la résistance à la rifampicine [TB –RR positif, TB –RR négatif, TB –RR indéterminée], délai entre la date de prélèvement et d'analyse des crachats [jours].

2.4. Collecte, transport et analyse des échantillons au laboratoire

Les échantillons ont été récoltés soigneusement des cas suspects de tuberculose et mis dans les bocaux ou récipients adéquats, appropriés selon les exigences du programme national de lutte contre la lèpre et la tuberculose (PNLT). Aucun conservant n'a été ajouté avant l'expédition de l'aire de santé vers le laboratoire de l'HGR de Moba pour analyse. La politique locale consiste à mettre le conservant uniquement pour les échantillons destinés au laboratoire national, INRB (Institut national des recherches biomédicales de Kinshasa) : le choix de chlorure de cétylpyridinium (CPC). Les échantillons ont été analysés au GeneXpert sans faire la comparaison avec la microscopie.

Le GeneXpert est une automate (Polymerase chain reaction ou PCR en temps réel) fabriquée par l'entreprise américaine Cepheid® et qui réalise les tests moléculaires [26]. Il permet de détecter le

complexe *Mycobacterium tuberculosis*, de déterminer sa résistance aux médicaments antituberculeux et de préciser le type de mutation génétique [27]. C'est une technique efficace par rapport à la microscopie de Zhiel-Nelsen, d'où la recommandation de son usage par l'OMS [28]–[30]. En RDC, le PNLT préconise quatre méthodes moléculaires rapides, sensibles et spécifiques pour le dépistage de la tuberculose : Xpert MTB/XDR pour le diagnostic de TB ultra résistante et la détermination de la sensibilité aux médicaments antituberculeux; Truenat MTB pour la détection de l'Acide désoxyribonucléique (ADN) du *Mycobacterium tuberculosis* et la détermination de la résistance à la Rifampicine (RR) ; Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra pour la détection de l'Acide désoxyribonucléique du *Mycobacterium tuberculosis* et la sensibilité à la rifampicine [31]. Soulignons cependant que Xpert MTB/RIF est moins performant que et Xpert MTB/RIF Ultra dans le dépistage de la tuberculose (récent, plus sensible pour les cas de tuberculose pauci bacillaire, telle la tuberculose extra pulmonaire), mais les performances sont similaires dans la détection de la TB-RR [13], [32], [33]. A Moba, le c'est uniquement le test Xpert MTB/RIF qui est d'usage. Il est installé depuis 2019 à l'hôpital général de référence de Moba pour couvrir dans les analyses des échantillons de deux zones de santé : Moba et Kansimba.

2.6. Analyse statistique

Les données ont été recueillies sur KoboCollect ont été téléchargées en Excel (Microsoft, USA, 2010) pour correction des erreurs des saisies des noms des aires de santé. Les données ont été exportées sur le logiciel Epi Info 7.2 (CDC, USA, 2012) pour les analyses uni variée, bi variée et multi variée. Les paramètres de dispersion (Ecart-type) et de tendance centrale (moyenne et mode) ont été calculés. Les relations entre les paramètres étudiés et la probabilité de test Xpert positif ou avec résistance à la rifampicine ont été appréciées à l'aide du test de Khi-Carré de Yates et le p-value (Seuil de signification < 0,05). Les résultats ont été présentés sous forme des tableaux et graphiques.

2.7. Considérations éthiques

Cette étude a été menée dans le contexte de travail de fin de cycle de graduat en sciences infirmières et dans le respect des normes d'éthique dans la recherche scientifique. L'autorisation a été obtenue au bureau central de la zone de santé de Moba et de l'hôpital général de référence de Moba.

3. Résultats

Au regard du Tableau 1 sur trois ans, 1589 échantillons (uniquement des crachats) ont été analysés au GeneXpert à l'hôpital général de référence de Kirungu/Moba de 2019 à 2022. La tuberculose pulmonaire représente 31,3% (n=497 cas sur 1589), avec le pic en 2019 (64,3% ; n=36 sur 56) et 2020 (41,4% ; n=46 sur 111).

Tableau 1. Distribution de MTB positif et TB-RR

GeneXpert MTB	Année									
	2019		2020		2021		2022		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MTB positif	36	(64,3)	46	41,4	133	29,0	282	29,3	497	31,3
MTB négatif	20	35,7	65	58,6	325	71,0	682	70,7	1092	68,7
TB-RR dans les échantillons examinés										
TB –RR positif	2	3,6	7	6,3	1	0,2	10	1,0	20	1,3
TB –RR Négatif	54	96,4	102	91,9	457	99,8	954	99,0	1567	98,6
TB –RR Indéterminé	0	0,0	2	1,8	0	0,0	0	0,0	2	0,1
Total	56	100,0	111	100,0	458	100,0	964	100,0	1589	100,0

TB-RR : tuberculose résistante à la rifampicine ; MTB : *Mycobacterium tuberculosis*

Tableau 2. Caractéristiques Sociodémographiques et moléculaires

Caractéristiques	Résultats Expert MTB					
	MTB positif		MTB négatif		Total	
	n	%	n	%	n	%
Age (ans)						
5 - 17	38	2,4	102	6,4	140	8,8
18 - 30	153	9,6	241	15,2	394	24,8
31 - 43	143	9,0	252	15,9	395	24,9
44 et plus	163	10,3	497	31,3	660	41,5
Moyenne	37,35		41,83		40,4	
Ecart-type	16,7		17,2		17,4	
Extrêmes	6 - 78		3 - 84		3 - 84	
Mode					30	
Sexe						
Masculin	286	18,0	557	35,1	843	53,1
Féminin	211	13,3	535	33,7	746	46,9
Profession						
Agent publique	-	-	-	-	-	-
Commerçant	36	2,3	66	4,2	102	6,4
Agriculteur	250	15,7	587	36,9	837	52,6
Elève/ étudiant	48	3,0	91	5,7	139	8,7
Métier technique	22	1,4	37	2,3	59	3,7
Autres	141	8,9	311	19,6	452	28,4
Statut matrimonial						
Marié	327	20,6	689	43,4	1016	63,9
Célibataire	170	10,7	403	25,4	573	36,1
CDT						
Fube	1	0,1	4	0,3	5	0,3
Kiku	8	0,5	0	0,0	8	0,5
Kirungu - CATAL	266	16,7	645	40,6	911	57,3
Moba Port	144	9,1	187	11,8	331	20,8
Pepa	4	0,3	6	0,4	10	0,6
HZS Moba	74	4,7	250	15,7	324	20,4
Zone de santé						
Moba	423	26,6	842	53,0	1265	79,6
Kansimba	74	4,7	250	15,7	324	20,4
TB – RR						
MTB+RIF+	20	1,3	-	-	20	1,3
MTB+RIF-	477	30,0	1090	68,6	1567	98,6
MTB+Rif Indet.	0	0,0	2	0,1	2	0,1
Statut VIH						
Positif	8	0,5	16	1,0	24	1,5
Négatif	42	2,6	23	1,4	65	4,1
Non fait	447	28,1	1053	66,3	1500	94,4

CATAL: Centre Antituberculeux et anti lépreux ; HZS : Hors zone de santé ; CDT : Centre de diagnostic et de traitement ; MTB : Mycobacterium tuberculeux ; TB-RR : Tuberculose résistance à la rifampicine ; RIF : Rifampicine ; Indet. : Indéterminé.

Le délai moyen entre la date de prélèvement (sans produit de conservation) et la date d'analyse des échantillons est de 5,8 jours avec des extrêmes de 2 - 17 jours (1346 échantillons analysés dans les sept premiers jours et 243 échantillons analysés après sept jours). La durée de conservation des échantillons en moins de huit jours est en liaison avec le risque d'obtenir les résultats MTB-positif (OR 4,49 ; IC95% 2,94 – 6,85 ; p 0,0000), mais n'influe pas sur le risque de TB-RR (OR 0,41 ; IC95% 0,158 – 1,092 ; p 0,1276).

Pour tous les échantillons analysés, la résistance à la rifampicine (TB-RR) a été de 1,3% (n=20 sur 1589), avec le pic en 2020 (6,3% ; n=7 sur 111). L'évolution de la résistance parmi les malades tuberculeux est de 4,0% (n=20 sur 497) et varie annuellement de 0,8 à 15,2% : 5,5% en 2019, 15,2% en 2020, 0,8% en 2021 et 3,5% en 2022 (Figure 1).

L'âge moyen des enquêtés est de $40,4 \pm 17,4$ ans. Le profil des enquêtés est dominé par les individus âgés de 44 ans et plus (41,5% ; n=660 sur 1589), les hommes (53,1% ; n=834), les agriculteurs (52,6% ; n=837), les mariés (63,9% ; n=1016), en provenance de la ZS de Moba (79,6% ; n=1265) avec les CDT Kirungu – CATAL et Moba-Port représentant 78,1% (n=1242) de tous les échantillons envoyés au GeneXpert. La sérologie VIH a été recherchée chez 89 cas suspects avec une positivité de 1,5% (n=24 sur 1589 dont 4 en 2019, 8 en 2020, 11 en 2021 et 1 en 2022). Aucun cas de TB-RR n'a été rencontré parmi les séropositifs, dont 8 cas étaient MTB positifs. Parmi les 65 cas séronégatifs, 25 cas étaient MTB négatifs avec deux cas de TB-RR. La différence observée n'est pas significative (p 1,000).

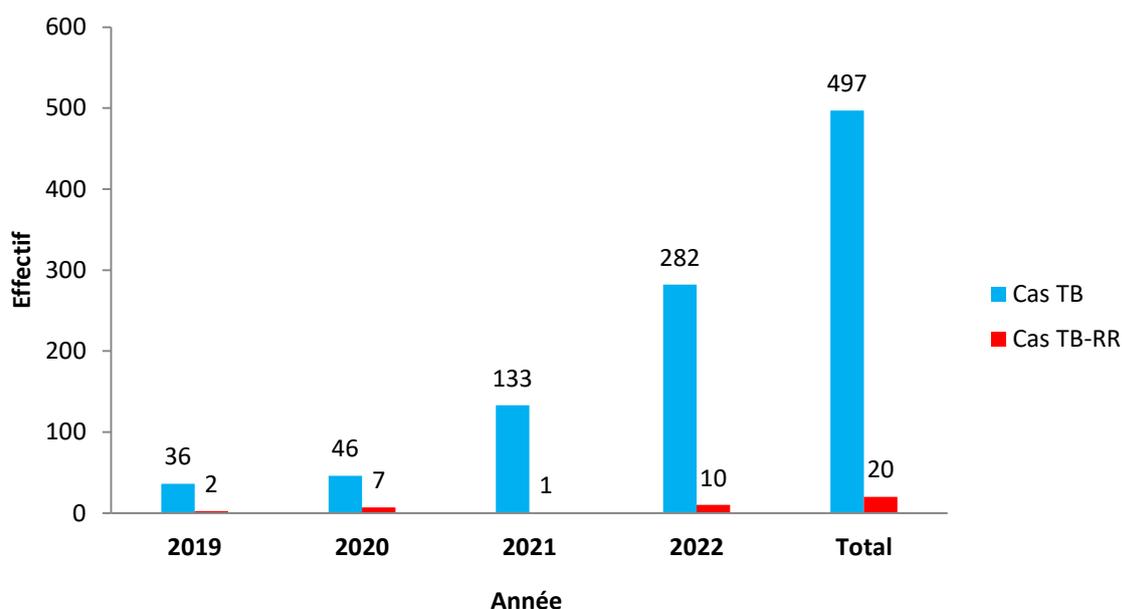


Figure 1. Evolution de la prévalence de TB-RR parmi les tuberculeux

La tuberculose pulmonaire a été diagnostiquée chez 38 mineurs (27,1% ; n=38 sur 140). La tranche de 18 à 30 ans, le sexe masculin, les techniciens des métiers, les CDTs Kiku et Moba –Port, et la ZS de Moba sont les plus affectés par la tuberculose suite à leurs proportions, avec respectivement 8,8% (n=153 sur 394), 33,9% (n=286 sur 843), 37,3% (n=22 sur 59), 100% des cas (n=8 sur 8) et 43,5 % (n=144 sur 331), et 33,4% (n=423 sur 1265).

La principale indication du test Xpert est le dépistage de la TB (n=1571). Les présumés MDR ont été tous positifs au GeneXpert (n=18, soit 100%) avec un RR de 3,27 par rapport aux tests effectués dans le but de dépistage. La différence observée est très statistiquement significative (p 0,0000). Parmi le groupe des patients diagnostiqués de tuberculose pulmonaire (n=497), la TB-RR représente 4,0% (20 cas), avec dans la majorité chez les individus de plus de 30 ans (17 cas), sexe masculin (19 cas), mariés (14 cas) et les agriculteurs (12 cas).

Tableau 3. Indication de l'examen Xpert-MTB et transport des échantillons

	Total	MTB Xpert				TB-RR					
		Positif ^a		Négatif		Positif ^b		Négatif		Indéterminée*	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Indication											
Dépistage TB	1571	479	30,5	1092	69,5	2	0,1	1567	99,8	2	0,1
Présumés MDR	18	18	100,0	0	0,0	18	100,0	0	0,0		
Jours											
≤ 7	1346	471	35,0 ^c	875	65,0	14	1,0 ^d	1330	98,8	2	0,2
8 et plus	243	26	10,7	217	89,3	6	2,5	237	97,5	-	-
Total	1589	497	31,3	1092	68,7	20	1,3	1567	98,6	2	0,1

^aRR 3,27 [IC95% 3,04 – 3,53], Khi-deux 36,83 et p 0,0000 ; ^bRR 239 [IC95% 60,07 – 954,88], Khi-deux 420,02 et p 0,0000 ; ^cOR 4,49 [IC95% 2,94 – 6,85], p 0,0000 ; ^dOR 0,41 [IC95% 0,158 – 1,092], p 0,1276. *Les cas Indéterminés TB-RR étaient MTB négatifs.

Tableau 4. Présentation des résultats Xpert selon les AS de provenance des échantillons

AS	Echantillons envoyés au GeneXpert													
	2019 n (%)		2020 n (%)		2021 n (%)		2022 n (%)		Total n (%)		MTB+ n (%)		TB-RR n (%)	
ZS Moba														
Fube	-	-	1	0,9	-	-	1	0,1	2	0,1	1	50,0	-	-
Kansenge	-	-	-	-	4	0,9	2	0,2	6	0,4	5	83,3	-	-
Kapakwe	3	5,4	-	-	4	0,9	6	0,6	13	0,8	6	46,2	-	-
Kapampa	-	-	-	-	2	0,4	-	-	2	0,1	2	100,0	-	-
Kapote	-	-	-	-	-	-	3	0,3	3	0,2	3	100,0	-	-
Kasama	-	-	-	-	13	2,8	19	2,0	32	2,0	10	31,3	-	-
Kasenga	-	-	-	-	6	1,3	29	3,0	35	2,2	13	37,1	-	-
Kiku	-	-	-	-	-	-	5	0,5	5	0,3	5	100,0	-	-
Kipiri	1	1,8	1	0,9	-	-	-	-	2	0,1	1	50,0	-	-
Kirungu	36	64,3	56	50,5	282	61,6	445	46,2	819	51,5	233	28,4	7	3,0
Kizike	-	-	-	-	1	0,2	-	-	1	0,1	1	100,0	-	-
Liombe	-	-	1	0,9	-	-	3	0,3	4	0,3	1	25,0	-	-
Livua	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lumono	-	-	-	-	-	-	6	0,6	6	0,4	2	33,3		0,0
Lyapenda	-	-	-	-	-	-	1	0,1	1	0,1	-	-	-	-
Moba port	7	12,5	35	31,5	61	13,3	177	18,4	280	17,6	121	43,2	3	2,5
Moliro	-	-	-	-	-	-	2	0,2	2	0,1	-	-	-	-
Mulonde	1	1,8	-	-	2	0,4	2	0,2	5	0,3	2	40,0		-
Mulunguzi	-	-	-	-	-	-	3	0,3	3	0,2	-	-	-	-
Musosa	1	1,8	-	-	-	-	2	0,2	3	0,2	1	33,3	-	-
Mutambala	1	1,8	-	-	6	1,3	3	0,3	10	0,6	5	50,0	-	-
Mwange	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pepa	1	1,8	1	0,9	-	-	3	0,3	5	0,3	1	20,0	-	-
Regeza	1	1,8	1	0,9	8	1,7	13	1,3	23	1,4	9	39,1	-	-
Selembe	-	-	-	-	-	-	1	0,1	1	0,1	1	100,0	-	-
Sous-total	52	92,9	96	86,5	389	84,9	726	75,3	1263	79,5	423	33,5	10	2,4

ZS Kansimba (= *ASSP : Aire de santé sans précision)														
ASSP*	-	-	7	6,3	1	0,2	-	-	8	0,5	5	62,5	3	60,0
Kabele	-	-	1	0,9	-	-	-	-	1	0,1	1	100,0	-	-
Kabwela	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kamena	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kampela	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kansabala	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kasenga Nganie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kasokota	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kayabala	-	-	-	-	1	0,2	-	-	1	0,1	1	100,0	-	-
Kibiziwa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lambo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lungulungu	-	-	-	-	2	0,4	-	-	2	0,1	-	-	-	-
Malibu	1	1,8	-	-	34	7,4	214	22,2	249	15,7	43	17,3	4	9,3
Mazonde	-	-	1	0,9	7	1,5	5	0,5	13	0,8	5	38,5	-	-
Mpala	-	-	1	0,9	6	1,3	9	0,9	16	1,0	6	37,5	-	-
Mupanga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mutonwa	-	-	1	0,9	-	-	-	-	1	0,1	-	-	-	-
Mwanza	3	5,4	2	1,8	15	3,3	-	-	20	1,3	7	35,0	3	42,9
Mwindi	-	-	1	0,9	2	0,4	5	0,5	8	0,5	4	50,0	-	-
Ngalula	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nkuba	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nkumbula	-	-	1	0,9	1	0,2	5	0,5	7	0,4	2	28,6	-	-
Sous-total	4	7,1	15	13,5	69	15,1	238	24,7	326	20,5	74	22,7	10	13,5
Total	56	100,0	111	100,0	458	100,0	964	100,0	1589	100,0	497	31,3	20	4,0
%	3,5		7,0		28,8		60,7		100,0					1,3

Les malades en provenance de la zone de santé de Kansimba dix sur 74 cas (soit 13,5%) par rapport à Moba (10 cas sur 423, soit 2,4 %). Les cas avec résultats indéterminés au GeneXpert par rapport à la RR étaient MTB négatifs (n=2). L'âge inférieur ou égal à 30 ans (OR 1,36 ; IC95% 1,09-1,070 ; p 0,007), le sexe masculin (OR 1,30 ; IC95% 1,05-1,61 ; p 0,017) et la zone de santé de Moba (OR 1,69 ; IC95% 1,28-2,26 ; p 0,0003) sont des groupes à risque de développer la tuberculose.

Les facteurs déterminants la TB-RR sont les tests Xperts indiqués chez les présumés MDR (RR 239 ; IC95% 60,07-954 ; p 0,0000) et le sexe masculin (OR 14,89 ; IC95% 2,698-115,08 ; p 0,0012). Les tuberculeux en provenance de la zone de santé de Kansimba ont plus de risque de développer la TB-RR que ceux de la zone de santé de Moba (p 0,0000).

L'évolution de la résistance parmi les malades tuberculeux est de 4,0% (n=20 sur 497) et varie annuellement de 0,8 à 15,2% (Figure 1).

Au regard du **Tableau 4**, la probabilité de rencontrer les cas de Tuberculose est plus élevée dans les aires de santé de la zone de santé de Moba (33,5%) [Kapampa 100%, Kapote 100%, Kiku 100%, Selembe 100%, Kansenga 83,3%, Mutambala 50%, Kipiri 50%, Fube 50%, Kapakwe 46,2%, Moba-Port 43,2%, Mulonde 40%, Regeza 39,1%, Kasenga 37,1%, Lumono 33,3% et Musosa 33,3] que de Kansimba (22,7%) [Mwindi 50,0%, Mazonde 38,5%, Mpala 37,5% et Mwanza 35,0%]. Pour les deux zones de santé la probabilité de rencontrer les cas de tuberculose résistante à la rifampicine est très élevée à Mwanza (42,9%), Nkumbula (13,5%) et Malibu (9,3%).

Tableau 5. Facteurs associés à la tuberculose (MTB)

Facteurs	MTB			p-value	OR	IC95%
	Positif n (%)	Négatif n (%)	Total n (%)			
Age (ans)						
≤ 30	191 (25,8)	343 (64,2)	534 (100)	0,007	1,36	1,09-1,70
31 et plus	306 (29,0)	749 (71,0)	1055 (100)			
Sexe						
Masculin	286 (33,9)	557 (66,1)	843 (100)	0,017	1,30	1,05-1,61
Féminin	211 (28,3)	535 (71,7)	746 (100)			
Statut matrimonial						
Marié	327 (32,2)	689 (67,8)	1016 (100)	0,325	1,12	0,90 – 1,40
Célibataire	170 (29,7)	403 (70,3)	573 (100)			
Profession Agricultrice						
Oui	250 (29,9)	587 (70,2)	837 (100)	0,221	0,87	0,70-1,07
Non	247 (32,9)	505 (67,1)	752 (100)			
Zone de santé						
Moba	423 (33,4)	842 (66,6)	1265 (100)	0,0003	1,69	1,28-2,26
Kansimba	74 (22,8)	250 (77,2)	324 (100)			

Tableau 6. Facteurs associés à la résistance à la rifampicine

Facteurs	TB - RR			p-value	OR	IC95%
	Positif n (%)	Négatif n (%)	Total n (%)			
Age (ans)						
≤ 30	3 (1,6)	188 (98,4)	191 (100)	0,0495	0,27	0,062-0,866
31 et plus	17 (5,6)	289 (94,4)	306 (100)			
Sexe						
Masculin	19 (6,6)	267 (93,4)	286 (100)	0,0012	14,89	2,698-115,080
Féminin	1 (0,5)	210 (99,5)	211 (100)			
Statut matrimonial						
Marié	14 (4,3)	313 (95,7)	327 (100)	0,869	1,22	0,468 – 3,515
Célibataire	6 (3,5)	164 (96,5)	170 (100)			
Profession Agricultrice						
Oui	12 (4,8)	238 (95,2)	250 (100)	0,511	1,5	0,60-3,93
Non	8 (3,2)	239 (96,8)	247 (100)			
ZS						
Moba	10 (2,4)	413 (97,6)	423 (100)	0,0002	0,15	0,600-0,398
Kansimba	10 (13,5)	64 (86,5)	74 (100)			

4. Discussion

De nos jours, la tuberculose pharmaco-résistante demeure un problème de santé publique qui exige des acteurs de santé mondiaux d'initier des contrôles (évaluations) et renforcer les activités de prévention [4], [34]–[36]. La résistance à la rifampicine est génétiquement complexe et oblige les personnels soignants d'évaluer le schéma thérapeutique [9]. Selon Trauer et al. [37], un fort système de santé permet une protection relative de l'émergence à grande échelle de tuberculose. Pour mieux lutter contre le phénomène des résistances aux antibiotiques, spécifiquement les antituberculeux, il faut un système de santé fort et en majorité indépendant des caprices des bailleurs extérieurs des fonds. Malheureusement, les activités de lutte contre la tuberculose sont très dépendantes des organisations non gouvernementales en RDC, et les financements en rapport avec les études sur la résistance aux antituberculeux sont quasi-inexistants. La RDC est classée comme pays à haute charge de tuberculose multi-résistante [36], [38], d'où l'importance de cette étude épidémiologique de surveillance pharmacologique en milieu rural de Moba où la tuberculose est endémique avec des fortes incidences annuelles.

La prévalence de la TB-RR dans la littérature varie selon la méthodologie employée, les zones géographiques et l'évolution dans le temps. En Afrique et en République Démocratique du Congo en particulier, il n'existe aucune étude avec des données de 2019 à 2022. Dans notre contexte d'étude, le taux de détection de la tuberculose est de 31,3% et la résistance à la rifampicine parmi les tuberculeux de 4,0% sur quatre avec des variabilités selon les années d'étude : 5,5% en 2019 et 15,2% en 2020. Au regard de la littérature scientifique disponible, cette prévalence est faible [18], [24], [39], [40], proche [19], [25], [41] et dépasse ce que rapportent certains auteurs [42]–[45] en milieux africains.

Auteurs	Pays	Année	TB-RR (%)	Remarque
Sanders et al. [46]	Burundi	2006	2,0	Mono-résistance
Kabedi et al. [25]	RDC	2009	5,0	
Ossoga et al. [41]	Tchad	2014	5,21	Mono-résistance
Guled et al. [18]	Somalie	2016	51,0	
Lupande et al.[24]	RDC (Sud-Kivu)	2017	20,8	
Alame-Emane et al. [40]	Gabon	2017	17,0	
Kigozi et al.[47]	Ouganda	2018	7,2	
Mwanza et al.[48]	Zambie (Sud)	2018	2,6	
Farra et al. [17]	RCA	2019	42,2	Mono-résistance
Bulabula et al. [22]	RDC	2019	11,0	
Bisuta-Fueza et al.[23]	RDC	2019	26,8	
Yahaya et al. [49]	Niger (Zinder)	2019	12,7	
Bemba et al. [50]	Congo Brazzaville	2020	6,15	
Regis et al. [51]	Congo Brazzaville	2020	2,7	
Okemba et al. [52]	Congo Brazzaville	2020	15,7	
Ogwang et al. [53]	Kenya	2021	15,6	
Monde et al.[54]	Zambie (Nord)	2021	32,0	Mono-résistance
Kouemo et al.[19]	Cameroun	2021	6,7	
Hajissa et al. [4]	Soudan	2021	29,2	
Elion et al. [55]	Congo Brazzaville	2021	9,8	
Bisimwa et al.[16]	RDC (Sud-Kivu)	2021	19,2	Mono-résistance
Abdul JB et al. [56]	Gabon	2022	10,9	
Abimaba-Mucyo et al. [45]	Rwanda	2022	1,7	

Abdoulaye et al. [57]	Niger (Maradi)	2022	20,0	
Farra et al. [58]	RCA (Bangui)	2023	22,5	
Monde et al. [34]	Zambie (Sud)	2023	3,0	Mono-résistance
Notre étude	RDC (Moba)	2023	4,0	

Dans une étude sur les données de 2017 à 2018 au Nord-Kivu, en RDC, Robert et Many [59] évoquent 0,12 % de TB-RR, soit 19 cas sur 15544 tuberculeux (dans l'interprétation les auteurs ont confondu TB-MR à la place de TB-RR). Cela démontre le risque de biais d'interprétation dans certaines études.

Les fortes prévalences durant les deux premières années d'étude sont liés à la politique qui avait été mis en en place durant cette période : privilégier les présumés MDR. Dans cette étude, les présumés MDR présentent un très haut risque de développer la RR par rapport aux échantillons envoyés pour dépistage, tels que le souligne Baya et al. [60], [61]. Toutefois, nous n'avons pas trouvé de cas de TB-RR parmi les cas de VIH/SIDA, et pour Baya et al. [60] au Mali, le VIH/SIDA n'est pas facteur de risque de TB-MDR : ce qui est en concordance avec nos résultats.

En Zambie, la résistance à la rifampicine varie de 2,66 – 3,0% au Sud [34], [48] à 3,0 – 32% au Nord [54], avec des pics dans la région de Copperbelt. Dans une étude nationale tanzanienne regroupant les données de 2017 à 2018, Mutayoba et al. [44] soulignent que la Tanzanie est le pays africain avec faible prévalence de la résistance aux médicaments antituberculeux en Afrique : la mono-résistance à la rifampicine est de 0,3% pour tous les patients et 0,1% pour les cas incidents ; Mbeya (3,4%), Unguja (2,4%) et Dar Es Salam (1,9%) sont les régions les plus affectées. Les faibles prévalences ont été également rencontrées au Kenya : aucun cas de TB-RR parmi 132 cas de tuberculose [43]; 6,7% parmi les séropositifs de la région de Kisumu, réputée à forte prévalence du VIH/SIDA [62]; et 15,6% dans les régions du Nord comprenant Vilhiya, Kisumu et Nyamira [53]. En 2012, la prévalence a été de 0,81% [63].

Le GeneXpert demeure un outil important de dépistage de MTB et de TB-RR. Il dicte la décision de débiter le traitement en cas de TB-MR [6]. Le malade avec tuberculose résistante aux médicaments antituberculeux doit être traité promptement pour réduire la mortalité et interrompre le cycle de transmission des souches résistantes de *Mycobacterium tuberculosis*. Pour y arriver, il faut des tests rapides et précis recommandés par l'OMS : BACTER MGIT 960 SIRE, Geno Type MTBDR Plus, Xpert MTB/RIF [64], [65]. Il faut cependant souligner des faux résultats de résistance des médicaments d'usage dans la lutte contre la tuberculose au GeneXpert qui ont été soulignés par certains auteurs [2], [66]–[69], d'où la politique de prudence par des tests moléculaires répétés pour retenir des vrais cas de résistance à la Rifampicine. Pour Ngabonziza et al. [67] au Rwanda, Beylis et al. [70] en Afrique du Sud et Liu et al. [71] en Chine, les faux résultats de la TB-RR seraient en rapport avec les cas de tuberculose pulmonaire pauci bacillaires. Par contre, Qi et al. [2] souligne que l'échec de l'hybridation de la sonde Xpert E est à l'origine des faux TB-RR. De ce fait, les limites du GeneXpert (première méthode de recours) doivent être connues des personnels soignants et des acteurs de prise de décision en santé publique [66]. Par exigence d'analyse complémentaire, les auteurs sont unanimes sur le fait que les tests moléculaires peuvent être répétés avec d'autres échantillons du malade ou recourir aux résultats de la culture bactérienne avant d'initier la mise en œuvre du traitement de deuxième intention [67], [72]. Cette prudence est en harmonie avec la politique nationale du PNLT qui prévoit que tout échantillon TB-RR soit envoyé au niveau national avant d'amorcer le traitement de deuxième intention. Les zones de santé n'ont pas de feedback sur les résultats des analyses des échantillons de TB-RR envoyés au laboratoire national. D'où aucun malade n'a été traité de la tuberculose pharmaco-résistante à Moba depuis 2019. Cette attitude est favorable à la propagation de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux médicaments utilisés dans la lutte contre la tuberculose.

La durée entre la date de prélèvement et d'analyse au laboratoire microbiologique constitue un paramètre important du fait qu'une durée de plus de sept jours réduit la viabilité de *Mycobacterium tuberculosis* dans les crachats (suite aux réactions métaboliques cellulaires) [53] et la croissance des micro-organismes d'origine environnementale [73], [74]. La durée de transport et de stockage des crachats est de ce fait fonction de la technique utilisée pour la conservation. D'où la pratique de l'utilisation de cétylpyridinium (CPC), PrimeStone[®] MTN, l'éthanol et l'Omnigene[®] Sputum dans les situations exigeant la prolongation de la durée de conservation et de transport des échantillons [73], [75], [76]. Les résultats des analyses de culture microbienne et de Xpert MTB/RIF sont similaires à ceux du transport et conservation des échantillons dans les conditions standards (transport au frais à la température ambiante ou de 2 à 8°C) [74], [75]. A Moba, les échantillons en provenance des aires de santé sont conservés dans les conditions standards à température ambiante. Le CPC est utilisé pour les échantillons des crachats à envoyer au niveau national. Malgré les efforts fournis, notre durée moyenne a été de 5,8 jours (2 – 17 jours) et la majorité des analyses dans les sept premiers jours. Notre durée moyenne est proche des résultats de *Alemayehu et al.* [75], soit 6,7 jours avec les extrêmes de 0 à 29 jours sous réactif de conservation. Pour *Lumb et al.* [74], la durée médiane, avec l'utilisation des réactifs, entre le prélèvement des échantillons des crachats et leur analyse était de 18 jours (extrêmes de 4 à 42 jours). Dans notre étude, la durée de conservation influence significativement la positivité de test Xpert MTB/RIF. Nous pensons cependant que la prolongation de notre durée exige pour les aires de santé à accès difficile l'usage de réactif de conservation, surtout que notre faible durée moyenne est lieu au fait que les trois aires de santé ayant envoyé la majorité des échantillons sont situées à faible distance (3 à 25 kilomètres). Il faut projeter les études qui évaluent la durée acceptable dans notre contexte caractérisé dans la majeure partie par le climat tropical sec. L'aire de santé la plus éloignée de la ZS de Moba est située à 350 kilomètres du bureau central de la zone de santé (Moliro) et a Kansimba à 245 Kilomètres (Mupanga). Certaines aires de santé sont totalement d'accessibles par voie lacustre (Lac Tanganyika) et présentent d'énormes difficultés à expédier les échantillons destinés au GeneXpert : Moliro, Livua, Kapote, Kiku, Kapampa, Kizike, Liombe, Kansenge, Mulunguzi, Nkuba et Ngulula. Cette configuration géographique a d'impact sur le délai entre les dates de prélèvement des échantillons et leur analyse biologique.

Conclusion

En zone endémique de tuberculose, le GeneXpert MTB/RIF ou MTB/RIF Ultra demeure la technique efficace pour le dépistage de la tuberculose et la mise en évidence de la résistance à la rifampicine. La proportion des échantillons envoyés au GeneXpert demeure encore faible dans toutes les aires de santé, en faveur de la microscopie. A Moba, la prévalence de la résistance à la rifampicine est faible. Les échantillons analysés renseignent sur des zones à risque de contracter la tuberculose (Aires de santé de la zone de santé de Moba) et de fort risque de résistance à la rifampicine (aires de santé de la zone de santé de Kansimba). Il faut sensibiliser la population sur les mesures de prévention et de dépistage actif de la tuberculose, renforcer les activités de la stratégie DOTS et la surveillance pharmacologique des médicaments antituberculeux. Les équipes cadres des zones de santé doivent renforcer les activités de supervision des activités de la tuberculose dans les aires de santé. L'organisation des campagnes de dépistage avec analyse des échantillons au GeneXpert va permettre de cerner les proportions de risque de tuberculose multi-résistante.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt par rapport à cette étude. Celle-ci a été menée dans le cadre de travail de fin de cycle de bachelier (Bac +3) en sciences infirmières.

Financement

Cette étude n'avait reçu aucun financement externe. Elle a été financée par les contributions des auteurs

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier l'équipe de laboratoire de l'hôpital général de référence de Kirungu/Moba et les superviseurs du programme national de lutte contre la tuberculose dans la zone de santé de Moba pour la facilitation dans la récolte des données.

Références

1. Khan AS, Phelan JE, Khan MT, Ali S, Qasim M, Napier G, *et al.* Characterization of rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis in Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *Sci Rep.*, 2021;11(1):14194.
2. Qin L, Huo F, Ren W, Shang Y, Yao C, Zhang X, *et al.* Dependence of Xpert MTB/RIF Accuracy for Detecting Rifampin Resistance in Bronchoalveolar Lavage Fluid on Bacterial Load: A Retrospective Study in Beijing, China DR. *Infection and Drug Resistance*, 2021;14:2429-35.
3. OMS. Lèpre : Principaux faits, du 11 janvier 2022 In <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>.
4. Hajissa K, Marzan M, Idriss MI, Islam MA. Prevalence of Drug-Resistant Tuberculosis in Sudan: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics*, 2021;10(8):932.
5. Gibson J, Donnan E, Eather G. Management of rifampicin mono-resistant tuberculosis in Queensland, Australia: a retrospective case series. *Respirol Case Rep.*, 2018;6(8):e00366.
6. Molle E, Lekule I, Lynen L, Decroo T. Effect of reliance on Xpert MTB/RIF on time to treatment and multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Tanzania: a retrospective cohort study. *International Health*, 2019;11(6):520-7.
7. Shea J, Halse TA, Kohlerschmidt D, Lapierre P, Modestil HA, Kearns CH, *et al.* Low-Level Rifampin Resistance and rpoB Mutations in Mycobacterium tuberculosis: an Analysis of Whole-Genome Sequencing and Drug Susceptibility Test Data in New York. *Journal of Clinical Microbiology*, 2021;59(4):e01885-20.
8. Iradukunda A, Ndayishimiye GP, Sinarinzi D, Odjidja EN, Ntakaburimvo N, Nshimirimana I, Izere C. Key factors influencing multidrug-resistant tuberculosis in patients under anti-tuberculosis treatment in two centres in Burundi: a mixed effect modelling study. *BMC Public Health*. 2021 Nov 23;21(1):2142. doi: 10.1186/s12889-021-12233-2
9. Xu G, Liu H, Jia X, Wang X, Xu P. Mechanisms and detection methods of Mycobacterium tuberculosis rifampicin resistance: The phenomenon of drug resistance is complex. *Tuberculosis*, 2021;128:102083.
10. Veziris N, Robert J. Tuberculose multirésistante : prise en charge. *La Lettre de l'Infectiologue*, 2003;XVIII(5):186-92.
11. Veziris N, Robert J. Résistance aux antituberculeux et impasse thérapeutique. *Med Sci (Paris)*, 2010;26(11):976-80.
12. Thirumurugan R, Kathirvel M, Vallayyachari K, Surendar K, Samrot AV, Muthaiah M. Molecular analysis of rpoB gene mutations in rifampicin resistant Mycobacterium tuberculosis isolates by multiple allele specific polymerase chain reaction in Puducherry, South India. *Journal of Infection and Public Health*. 1 nov 2015;8(6):619-25.
13. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, Nabeta P, Armstrong DT, King B, *et al.* Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. janv 2018;18(1):76-84.

14. Rossetti ML, Almeida da Silva PE, Salvato RS, Reis AJ, Schiefelbein SH, von Groll A, *et al.* A highly rifampicin resistant Mycobacterium tuberculosis strain emerging in Southern Brazil. *Tuberculosis* (Edinb). déc 2020;125:102015.
15. de Castro N, Méchai F, Bachelet D, Canestri A, Joly V, Vandenhende M, *et al.* Détection précoce de la résistance isoniazide/rifampicine pour l'allègement du traitement initial de la tuberculose : les résultats de l'étude randomisée Fast-TB. *Infectious Diseases Now*. 1 août 2021;51(5, Supplement):S10.
16. Bisimwa BC, Nachegea JB, Warren RM, Theron G, Metcalfe JZ, Shah M, *et al.* Xpert Mycobacterium tuberculosis/Rifampicin-Detected Rifampicin Resistance is a Suboptimal Surrogate for Multidrug-resistant Tuberculosis in Eastern Democratic Republic of the Congo: Diagnostic and Clinical Implications. *Clin Infect Dis*. 15 juill 2021;73(2):e362-70.
17. Farra A, Manirakiza A, Yambiyo BM, Zandanga G, Lokoti B, Berlioz-Arthaud A, *et al.* Surveillance of Rifampicin Resistance With GeneXpert MTB/RIF in the National Reference Laboratory for Tuberculosis at the Institut Pasteur in Bangui, 2015-2017. *Open Forum Infect Dis*. mars 2019;6(3):ofz075.
18. Guled AY, Elmi AH, Abdi BM, Ali Rage AM, Ali FM, Abdinur AH, *et al.* Prevalence of Rifampicin Resistance and Associated Risk Factors among Suspected Multidrug Resistant Tuberculosis Cases in TB Centers Mogadishu-Somalia: Descriptive Study. *Open Journal of Respiratory Diseases-OJRD*. 2016;06(02):15-24.
19. Kouemo Motse FD, Nsagha DS, Teyim PM, Adiogo D, Kojom Foko LP, Kedy Koum DC, *et al.* Rifampicin resistance among Mycobacterium tuberculosis-infected individuals using GeneXpert MTB/RIF ultra: a hospital-based study. *Trop Med Int Health*. févr 2021;26(2):159-65.
20. Murhula IK, Mawete F, Ofali L, Kaswa M, Bompeka FL, Ntumba JMK, *et al.* Low Detection Rate of Multidrug-Resistant and Rifampicin-Resistant Tuberculosis in the Democratic Republic of Congo: Trend Analysis 2013-2017. *Journal of Tuberculosis Research*. 28 oct 2019;7(4):212-9.
21. Kabemba Bukasa H. Monitoring épidémiologique des cas de maladie de Hansen à Moba, province du Tanganyika en République Démocratique du Congo (2011-2020). *Médecine d'Afrique Noire*. 2021;
22. Bulabula ANH, Nelson JA, Musafiri EM, Machekano R, Sam-Agudu NA, Diacon AH, *et al.* Prevalence, Predictors, and Successful Treatment Outcomes of Xpert MTB/RIF-identified Rifampicin-resistant Tuberculosis in Post-conflict Eastern Democratic Republic of the Congo, 2012-2017: A Retrospective Province-Wide Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 27 sept 2019;69(8):1278-87.
23. Bisuta-Fueza S, Kayembe-Ntumba JM, Kabedi-Bajani MJ, Sabwe PM, Tuma HSN, Simelo JP, *et al.* Multidrug-Resistant Tuberculosis in the Democratic Republic of Congo: Analysis of Continuous Surveillance Data from 2007 to 2016. *JTR*. 2019;07(01):25-44.
24. Lupande D, Kaishusha D, Mihigo C, Itongwa M, Yenga G, Katchunga P. GeneXpert MTB/RIF dans le dépistage de la tuberculose pulmonaire à l'Hôpital Provincial Général de Référence de Bukavu, à l'Est de la République Démocratique du Congo: quelles leçons tirées après 10 mois d'utilisation? *Pan Afr Med J*. 2017;27(260):1-7.
25. Kabedi MJ, Kayembe JM, Kabengele B, Kashongwe Z, Bola V, Nsingani LP, *et al.* Profil et évolution de la résistance primaire de Mycobacterium tuberculosis aux antituberculeux dans deux centres de traitement à Kinshasa - *Annales africaines de médecine*. *Annales Africaines de médecine*, 2009; 2:2
26. Céphéide. Notice du test GeneXpert® Xpert® MTB/RIF Assay. Version 301-1404-FR, 2020. <https://www.cephheid.com/Package%20Insert%20Files/Xpert-MTB-RIF-FRENCH-Package-Insert-301-1404-FR-Rev-G.pdf>.

27. Alemu A, Tadesse M, Seid G, Mollalign H, Eshetu K, Sinshaw W, *et al.* Does Xpert® MTB/RIF assay give rifampicin resistance results without identified mutation? Review of cases from Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Infect Dis.*, 2020;20(1):87.
28. Kay AW, González Fernández L, Takwoingi Y, Eisenhut M, Detjen AK, Steingart KR, Mandalakas AM. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 8. Art. No.: CD013359. DOI: 10.1002/14651858.CD013359.pub2.
29. Kakoma LN, Mukesi M, Moyo SR. Effectiveness of GeneXpert Technology in the Diagnosis of Smear-Negative Pulmonary & Mycobacterium tuberculosis in HIV Positive Patients in Namibia. *Open Journal of Medical Microbiology-OJMM*, 2016;06(03):133-41.
30. Elfaham ZH, Ibrahim EM, Ahmed EA, Mohammed AE, Nour BYM. Pulmonary Tuberculosis among Suspected Sudanese Patients in Wad Madani Tuberculosis Center. *Open Journal of Medical Microbiology*, 2021;11(4):298-307.
31. RDC/PNLT. Programme Antituberculeux intégré : PATI VI, 2022
32. Zifodya JS, Kreniske JS, Schiller I, Kohli M, Dendukuri N, Schumacher SG, *et al.* Xpert Ultra versus Xpert MTB/RIF for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults with presumptive pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023; Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009593.pub5/full>
33. Donovan J, Thu DDA, Phu NH, Dung VTM, Quang TP, Nghia HDT, *et al.* Xpert MTB/RIF Ultra versus Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculous meningitis: a prospective, randomised, diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.*, 2020;20(3):299-307.
34. Monde N, Munyeme M, Chongwe G, Wensman JJ, Zulu M, Siziya S, *et al.* First and Second-Line Anti-Tuberculosis Drug-Resistance Patterns in Pulmonary Tuberculosis Patients in Zambia. *Antibiotics*, 2023;12(1):166.
35. Toft AL, Dahl VN, Sifna A, Ige OM, Schwoebel V, Souleymane MB, *et al.* Treatment outcomes for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis in Central and West Africa: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases.* 1 nov 2022;124:S107-16.
36. Kayomo MK, Mbula VN, Aloni M, André E, Rigouts L, Boutachkourt F, *et al.* Targeted next-generation sequencing of sputum for diagnosis of drug-resistant TB: results of a national survey in Democratic Republic of the Congo. *Sci Rep.*, 2020;10(1):10786.
37. Trauer JM, Cheng AC. Multidrug-resistant tuberculosis in Australia and our region. *Med J Aust.*, 2016;204(7):251-3.
38. Misombo-Kalabela A, Nguéfack-Tsague G, Kalla GCM, Ze EA, Diangs K, Panda T, *et al.* Facteurs de risque de la tuberculose multi-résistante dans la ville de Kinshasa en République Démocratique du Congo. *The Pan African Medical Journal*, 2016;23(157). Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/23/157/full>
39. Kabedi Bajani MJ, Kayembe Ntumba JM, Kayembe Kalambayi P, Kashongwe Munogolo Z, Lunguya Metila O, Mujangi Kadima B, *et al.* Performance of Antibiogram on Slide in the Diagnosis of Multiresistant Tuberculosis in Kinshasa. *Int J Med Res Prof.*, 2017;3(3):348-52.
40. Alame-Emane AK, Pierre-Audigier C, Aboumegone-Biyogo OC, Nzoghe-Mveang A, Cadet-Daniel V, Sola C, *et al.* Use of GeneXpert Remnants for Drug Resistance Profiling and Molecular Epidemiology of Tuberculosis in Libreville, Gabon. *Journal of Clinical Microbiology*, 2017;55(7):2105-15.
41. Ossoga GW, Ba-Diallo A, Ngandolo R, Camara M, Diop-Ndiaye H, Issifi-Kollo A *et al.* Résistance aux antituberculeux chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire dans sept régions du Tchad. *Rev CAMES SANTE*, 2014;2(2):18-24.

42. Noeske J, Yakam AN, Foe JLA, Nguafack D, Kuaban C. Rifampicin resistance in new bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis patients in Cameroon: a cross-sectional survey. *BMC Res Notes*. 13 août 2018;11(1):580.
43. Ogari CO, Nyamache AK, Nonoh J, Amukoye E. Prevalence and detection of drug resistant mutations in Mycobacterium tuberculosis among drug naïve patients in Nairobi, Kenya. *BMC Infectious Diseases*. 25 mars 2019;19(1):279.
44. Mutayoba BK, Ershova J, Lyamuya E, Hoelscher M, Heinrich N, Kilale AM, *et al.* The second national anti-tuberculosis drug resistance survey in Tanzania, 2017–2018. *Tropical Medicine & International Health*, 2022;27(10):891-901.
45. Habimana-Mucyo Y, Dushime A, Migambi P, Habiyaambere I, Semuto Ngabonziza JC, Decroo T. Continuous surveillance of drug-resistant TB burden in Rwanda: a retrospective cross-sectional study. *International Health*, 2022;0(39):1-8.
46. Sanders M, Van Deun A, Ntakirutimana D, Masabo JP, Rukundo J, Rigouts L, *et al.* Rifampicin mono-resistant Mycobacterium tuberculosis in Bujumbura, Burundi: results of a drug resistance survey. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2006;10(2):178-83.
47. Kigozi E, Kasule GW, Musisi K, Lukoye D, Kyobe S, Katabazi FA, *et al.* Prevalence and patterns of rifampicin and isoniazid resistance conferring mutations in Mycobacterium tuberculosis isolates from Uganda. *PLoS One*, 2018;13(5):e0198091.
48. Mwanza W, Milimo D, Chilufya MM, Kasese N, Lengwe MC, Munkondya S, *et al.* Diagnosis of rifampicin-resistant tuberculosis: Discordant results by diagnostic methods. *African Journal of Laboratory Medicine*, 2018;7(2):1-4.
49. Yahaya ML, Abdoulaye O, Lawan O, Mahaman Laouali HA, Amadou O, Ahamadou B, *et al.* Evaluation de la résistance de mycobacterium tuberculosis à la rifampicine dans la région de Zinder, Niger. *Journal de la Société de Biologie Clinique du Bénin*, 2019;(31):15-9.
50. Bemba ELP, Okombi FO, Bopaka RG, Abacka KO, Koumeka PP, Ayet MI. Profil Clinique et Évolutif de la Tuberculose au Service de Pneumophtisiologie du CHU de Brazzaville. *Health Sci Dis.*, 2020;21(5):47-51.
51. Régis GB, Okombi FHO, Bemba ELP, Essango EBN, Ossale-Abacka KB, Koumeka PP, *et al.* Prise en Charge de la Tuberculose Multirésistante À Brazzaville. *Health Sci Dis.*, 2020;21(6):12-6.
52. Okemba Okombi FH, Ikouébé-Atonoboma S, Bemba ELP, Bopaka RG, Ossale Abacka BK. Tuberculose multirésistante et facteurs prédictifs à Brazzaville. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 2020;12(1):160.
53. Ogwang MO, Imbuga M, Ngugi C, Mutharia L, Magoma G, Diero L. Distribution patterns of drug resistance Mycobacterium tuberculosis among HIV negative and positive tuberculosis patients in Western Kenya. *BMC Infectious Diseases*, 2021;21(1):1175.
54. Monde N, Zulu M, Tembo M, Handema R, Munyeme M, Malama S. Drug Resistant Tuberculosis in the Northern Region of Zambia: A Retrospective Study. *Frontiers in Tropical Diseases*, 2021;2(735028):1-10.
55. Elion Assiana DO, Abdul JBPA, Linguissi LSG, Epola M, Vouvougui JC, Mabilia A, *et al.* Epidemiological profile of multidrug-resistant and extensively drug-resistant Mycobacterium Tuberculosis among Congolese patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.*, 2021;20:84.
56. Abdul JBPA, Adegbite BR, Ndanga MED, Edoa JR, Mevyann RC, Mfoumbi GRAI, *et al.* Resistance patterns among drug-resistant tuberculosis patients and trends-over-time analysis of national surveillance data in Gabon, Central Africa. *Infection*, 2022 [cité 9 avr 2023]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s15010-022-01941-5> <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01941-5>
57. Abdoulaye O, Idi ID, Mahaman Laouali HA, Lawan IM, Boureima H, Mati FG, Biraima A, Maman Bacha BS, Mamane SH, Issa AG. Evaluation of the resistance of Mycobacterium tuberculosis to

- rifampicin at the regional hospital center of Maradi, Niger Republic. *Int J Mycobacteriol*, 022; 11 (4):412-4.
- 58. Farra A, Danebera LV, Ngaya G, Yambiyo BM, Manirakiza A, Mossoro-Kpinde CD.** The Contribution of the Xpert MTB/RIF Assay to the Surveillance of Drug-Resistant Tuberculosis in the Central African Republic. *Journal of Tuberculosis Research*, 2023;11(1):23-32.
- 59. Robert BN, Many MR.** Multidrug-Resistant Tuberculosis Disease in North-Kivu Province, Democratic Republic of Congo. *JTR.*, 2019;07(02):56-64.
- 60. Baya B, Achenbach CJ, Kone B, Toloba Y, Dabita DK, Diarra B, et al.** Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Mali. *Int J Infect Dis.*, 2019;81:149-55.
- 61. Cords O, Martinez L, Warren JL, O'Marr JM, Walter KS, Cohen T, et al.** Incidence and prevalence of tuberculosis in incarcerated populations: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*, 2021;6(5):e300-8.
- 62. Ogumbo F, Odero R, Odhiambo B, Emojong P, Okumu A, Nonoh J, et al.** Isoniazid and Rifampicin Tuberculosis Drug Resistance in HIV Endemic Region of Western Kenya. *East Africa Science*, 2022;4(1):37-47.
- 63. Ogaro TD, Githui W, Kikui G, Okari J, Wangui E, Asiko V.** Anti-tuberculosis drug resistance in Nairobi, Kenya. *African journal of health science*, 2012; 20 (1-2) : 21-27.
- 64. Rahman SMM, Ather MF, Nasrin R, Hoque MA, Khatun R, Rahman T, et al.** Performance of WHO-Endorsed Rapid Tests for Detection of Susceptibility to First-Line Drugs in Patients with Pulmonary Tuberculosis in Bangladesh. *Diagnostics*, 2022; 12(2):410.
- 65. Mahomed S, Dlamini-Mvelase NR, Dlamini M, Mlisana K.** Failure of BACTEC™ MGIT 960™ to detect Mycobacterium tuberculosis complex within a 42-day incubation period. *African Journal of Laboratory Medicine*, 2017;6(1):3.
- 66. Cayci YT, Bilgin K, Coban AY, Birinci A, Durupinar B.** An evaluation of false-positive rifampicin resistance on the Xpert MTB/RIF. *Mem Inst Oswaldo Cruz.*, 2017;112(11):756-9.
- 67. Ngabonziza JCS, Decroo T, Migambi P, Habimana YM, Deun AV, Meehan CJ, et al.** Prevalence and drivers of false-positive rifampicin-resistant Xpert MTB/RIF results: a prospective observational study in Rwanda. *The Lancet Microbe*, 2020;1(2):e74-83.
- 68. Nguyen HV, de Haas P, Nguyen HB, Nguyen NV, Cobelens FGJ, Mirtskhulava V, et al.** Discordant results of Xpert MTB/Rif assay and BACTEC MGIT 960 liquid culture to detect Mycobacterium tuberculosis in community screening in Vietnam. *BMC Infectious Diseases*, 2022;22(1):506.
- 69. Zetola NM, Shin SS, Tumedi KA, Moeti K, Ncube R, Nicol M, et al.** Mixed Mycobacterium tuberculosis Complex Infections and False-Negative Results for Rifampin Resistance by GeneXpert MTB/RIF Are Associated with Poor Clinical Outcomes. *Journal of Clinical Microbiology*, 2014;52(7):2422-9.
- 70. Beylis N, Ghebrekristos Y, Nicol M.** Management of false-positive rifampicin resistant Xpert MTB/RIF. *The Lancet Microbe*, 2020;1(6):e238.
- 71. Liu Y, Zhou J, Cui X li, Lei J yuan, Zhao G lian, Dang L yun.** The relationship between false-positive rifampicin resistant results of GeneXpert MTB/RIF and very low bacterial load in the clinical samples. *Chinese Journal of Antituberculosis*, 2019;41(2):176.
- 72. Diallo AB, Kollo AI, Camara M, Lo S, Ossoga GW, Mbow M, et al.** Performance du GeneXpert MTB/RIF® dans le diagnostic de la tuberculose extra-pulmonaire à Dakar: 2010-2015. *Pan Afr Med J.*, 2016;25:129.
- 73. Hiza H, Doulla B, Sasamalo M, Hella J, Kamwela L, Mhimbira F, et al.** Preservation of sputum samples with cetylpyridinium chloride (CPC) for tuberculosis cultures and Xpert MTB/RIF in a low-income country. *BMC Infectious Diseases*, 2017;17(1):542.

74. Lumb R, Ardian M, Waramori G, Syahrial H, Tjitra E, Maguire GP, *et al.* An alternative method for sputum storage and transport for Mycobacterium tuberculosis drug resistance surveys. *Int J Tuberc Lung Dis.* févr 2006;10(2):172-7.
75. Alemayehu WA, Neri S, Dalebout S, Nalikungwi R, Trusov A, Ahmed E, *et al.* Comparative study of OMNIgene®•SPUTUM reagent versus cold-chain for the transportation of sputum samples to GeneXpert®MTB/RIF testing sites in Malawi. *BMC Infectious Diseases*, 2019;19(1):424.
76. Sanoussi CN, de Jong BC, Affolabi D, Meehan CJ, Odoun M, Rigouts L. Storage of Sputum in Cetylpyridinium Chloride, OMNIgene.SPUTUM, and Ethanol Is Compatible with Molecular Tuberculosis Diagnostic Testing. *J Clin Microbiol.*, 2019;57(7):e00275-19.