



Open Access Full Text Article

## ORIGINAL RESEARCH

# Epidemiological profile and outpatient follow-up for pre- and extensively drug-resistant tuberculosis in Libreville, Gabon

## *Profil épidémiologique et devenir des patients suivis en ambulatoire pour Tuberculose pré et ultra-résistante à Libreville, Gabon*

Ulrich Davy KOMBILA<sup>1,3</sup>, Charlene MANOMBA BOULINGUI<sup>2,3</sup>, Fernand N'GOMANDA<sup>1</sup>, Jéconias Verlain MOUITY MAVOUNGOU<sup>1</sup>, Chelma NGUIA NKILIKISSA<sup>1</sup>, Nicole BIVIGOU<sup>1</sup>, Jessica BOUANGA MAKAYA<sup>1</sup>, Séphora TSIUKAKA<sup>1</sup>, Ulrich Tanguy OYABIGUI<sup>1</sup>, Kaltoumi IBRAHIM<sup>1</sup>, Mireille DIBO<sup>1</sup>, Jean Bruno BOGUIKOUMA<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>: Service de Médecine Interne, CHU de Libreville, Libreville, Gabon

<sup>2</sup>: Service d'Infectiologie, CHU de Libreville, Libreville, Gabon

<sup>3</sup>: Faculté de Médecine, Université des Sciences de la Santé de Libreville, Gabon

### ABSTRACT

**Introduction.** Very few studies approach extensively drug-resistance (XDR) strains of Mycobacterium tuberculosis (TB) in Gabon. The aim of this study is to present pre-XDR and XDR TB and issue of tuberculosis patients.

**Methods.** This study was retrospective covering period to 2019 to 2022 activities of Nkembo anti tuberculous center.

**Results.** Fifteen patients were eligible, including 11 (73.3%) pre-XDR patients and 4 (26.7%) XDR-TB patients. Three (20.0%) patients had HIV/TB co-infection. The sample consisted of 7 men (46.7%) and 8 women (53.3%), a sex ratio (M/F) of 0.8. The average age was 35.6 years, the median 34 years with extremes of 23 years and 60 years. Eight patients (53.3%) were new cases of pre-XDR or XDR-TB tuberculosis. The majority of patients (60%; n=9) came from precarious neighbourhoods with high promiscuity. The therapeutic success rate among pre-XDR patients was 4 (36.4%) versus 2 (50.0%) among XDR-TB patients. The reported mortality was 5 (33.3%) patients during treatment, including 3 pre-XDR patients and 2 XDR-TB patients. Death occurred in all cases before the end of the first trimester of follow-up.

**Conclusion.** The high frequency of primary pre-extensively drug-resistant tuberculosis illustrates the problem of resistance to anti-tuberculosis drugs and raises the role of detection of contact cases and early treatment.

**KEYWORDS:** Tuberculose; Tuberculose ultrarésistante; Tuberculose pré-ultrarésistante; Libreville.

### RÉSUMÉ

**Introduction.** Très peu de travaux abordent la tuberculose pré et ultrarésistante. L'objectif : présenter l'épidémiologie de la tuberculose pré et ultrarésistante et le devenir des patients tuberculeux.

**Méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur la période d'activités de 2019 à 2022 du centre antituberculeux de Nkembo.

**Résultats.** Parmi les 15 patients éligibles ; 11(73,3%) étaient pré-ultrarésistants et 4(26,7%) ultrarésistants. Trois (20,0%) patients avaient une coinfection TB/VIH. L'échantillon était constitué de 7(46,7%) hommes et 8(53,3%) femmes soit un sex-ratio de 0,87. L'âge moyen était de 35,6 ans, la médiane 34 ans avec des extrêmes de 23 et 60 ans. Dans 53,3% (n=8), il s'agissait de nouveaux de cas de tuberculose pré-ultrarésistant ou ultrarésistant. La majorité des patients (60% ; n=9) provenait des quartiers précaires avec une forte promiscuité. Le taux de succès thérapeutique parmi les tuberculeux pré-ultrarésistants était de 36,4% (n=4) versus 50,0% (n=2) parmi les patients tuberculeux ultrarésistants. La mortalité déclarée était de 33,3% (n=5) durant le traitement. Tous les décès ont apparu avant la fin du premier trimestre.

**Conclusion.** La fréquence élevée de la tuberculose pré-ultrarésistante primaire illustre la problématique de la résistance aux antituberculeux et soulèvent le rôle du dépistage des cas contacts et un traitement précoce.

**MOTS CLÉS:** Tuberculose; Tuberculose ultrarésistante; Tuberculose pré-ultrarésistante; Libreville.

**Corresponding author:** Ulrich Davy KOMBILA. Service de Médecine Interne, CHU de Libreville, Libreville, Gabon.  
E-mail: [ulrichdavyk@gmail.com](mailto:ulrichdavyk@gmail.com)

## INTRODUCTION

L'avènement de la tuberculose (TB) à bacille multirésistant (TBM) et ultrarésistant (TBUR ou TB-XDR) menace d'inverser les progrès réalisés dans plusieurs régions du monde, notamment l'Afrique [1]. La TB-XDR représente un problème majeur de santé publique émergent dans le monde, caractérisé par des taux de mortalité alarmants quel que soit le statut VIH des patients [2]. Elle est définie comme une TB provoquée par des agents pathogènes résistants à la fois à la rifampicine et à l'isoniazide. La TB-XDR est une TB à bacilles multirésistants qui associe aussi une résistance à une fluoroquinolone et à un des trois antituberculeux injectables de deuxième intention (amikacine, capréomycine ou kanamycine) [3, 4]. Quant à la TB pré-ultrarésistante (TB pré-UR ou pré-XDR), elle est définie par la présence à la fois d'une multi-résistance et d'une résistance à une fluoroquinolone quelle qu'elle soit ou à au moins un des trois médicaments injectables de deuxième ligne (amikacine, capréomycine et kanamycine) [3]. Ces formes de TB résistantes constituent de ce fait l'ultime complication au cours du traitement de la TB [4]. Leur pronostic est sombre compte tenu du peu de ressources thérapeutiques disponibles. Toutefois, de nouveaux antituberculeux comme la bédaquiline et la délamanide offrent des perspectives d'amélioration du traitement et permettent d'envisager un changement radical dans la prise en charge [5]. Les données provenant des pays d'Afrique sont rares, à l'exception de l'Afrique du Sud, où la prévalence est élevée, en particulier chez les personnes infectées par le VIH. Cependant, ces données peuvent refléter les limites du diagnostic plutôt que la situation épidémiologique réelle [2]. Au Gabon, pays à revenu intermédiaire d'Afrique Centrale, avec une population de 2,3 million, la prévalence de la TB est de 513 nouveaux cas pour 100 000 habitants, et la TB résistante à la rifampicine est estimée à 33% chez les nouveaux patients atteints de TB à frottis positif [6]. Des études antérieures réalisées ont permis de se rendre compte de l'ampleur de ce phénomène de TB pré-XDR et TB-XDR au Gabon [7, 8]. Ces études illustrent la problématique de la résistance aux antituberculeux et soulèvent le rôle des tests génotypiques dans le diagnostic de la TB. Nous rapportons l'expérience du centre antituberculeux (CAT) de Nkembo.

## METHODOLOGIE

### Contexte de la prise en charge de la TB résistante au Gabon

La lutte contre la TB est organisée par le programme national de lutte contre la TB (PNLT) à travers un guide technique [9]. Ce guide technique national contient les recommandations et les définitions qui permettent l'organisation, le suivi, et l'évaluation de

la lutte contre la TB. Les outils de gestion de la lutte sont essentiellement les registres de laboratoire, le registre de déclaration des cas de TB (RDT), les dossiers de patients, la carte de traitement du patient tuberculeux. Au Gabon, le PNLT a débuté le traitement contre la TBM en 2017 et contre la TB pré-XDR et TB-XDR en 2019. Les schémas thérapeutiques de la TB ont été construits selon les directives de l'OMS en vigueur et adapté par le PNLT [9]. Grâce à la collaboration entre le PNLT et le Centre de recherches médicales de Lambaréné (CERMEL), ce dernier réalise les tests phénotypiques (cultures, *Line probe Assay* de première et de seconde ligne). Il est situé à 250 km de la capitale Libreville par voie terrestre. Les protocoles de traitement variaient en fonction du type de résistance. En cas de TB pré-XDR résistant aux injectables de seconde ligne (ISL) on associait : la levofloxacine (Lfx), la bédaquiline (Bdq), le linézolide (Lzd), la clofazimine (Cfz), la cyclosérine (Cs) et le pyrazinamide (Z) pendant 6 mois suivi de 14 mois de traitement d'entretien après retrait de la Bdq. (6-8[LfxBdqLzdCfzCsZ]/12 [LfxLzdCfzCsZ]). En cas de TB pré XDR résistant aux fluoroquinolones (TB pré-XDR FQ) et de TB-XDR, le protocole était le même. Le traitement d'attaque comportait pendant 6 mois, six médicaments : Bdq, délamanide (Dlm), Lzd, Cfz, Cs et Z, suivi d'une phase d'entretien de 14 mois après retrait de la Bdq et de la Dlm (6[BdqDlmLzdCfzCsZ] / 14 [LzdCfzCsZ]). L'initiation des antituberculeux de deuxième ligne en cas de traitement de la TB pré-XDR ou TB-XDR est faite en hospitalisation pendant la phase intensive jusqu'à la conversion, en isolement dans les salles, avec un suivi clinique quotidien et un traitement supervisé. Les bacilloscopies sont prescrites mensuellement et la radiographie standard du thorax de façon trimestrielle. Les malades suivis en ambulatoires sont convoqués une fois toutes les deux semaines pour la dispensation des médicaments et le suivi. Au cours du suivi, les médicaments antituberculeux sont gratuits pour les malades, mis à disposition par le gouvernement du Gabon.

### Patients et méthodes

Notre étude a été réalisée au CAT de Nkembo à Libreville (Gabon). C'est le premier CAT au Gabon. Il réalise plus de 65% de l'activité antituberculeuse du pays [10]. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur l'analyse des registres de consultations et des dossiers des patients suivis pour TB pré-XDR ou TB-XDR issus de la cohorte des patients de l'activité 2019 – 2022. A la fin de chaque année d'activités, les dossiers des patients sont consignés dans le RDT. L'archivage du dossier du patient à la fin du traitement antituberculeux consiste à consigner les éléments suivants dans le RDT : le numéro du dossier, l'âge, le sexe, la résidence, la localisation et la forme bactériologique de la TB, le statut VIH du patient,

l'épisode de TB (nouveau cas, rechute de TB, échec thérapeutique), le protocole thérapeutique, le suivi bactériologique, et l'issu du suivi.

**Définitions des cas et issues du traitement**

Les définitions utilisées sont celles de l'organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Union international contre la TB et les maladies respiratoires (UICMR) [9, 11]. L'évolution à savoir la guérison ou l'échec thérapeutique sont définis selon les critères suivants :

Guérison: c'est lorsque le traitement a été mené à bien conformément aux recommandations nationales, sans signe d'échec et après la phase intensive, trois cultures ou plus ont été réalisées à au moins 30 jours d'intervalle et elles ont produit des résultats négatifs.

Traitement terminé: c'est lorsque le traitement a été mené à bien conformément aux recommandations nationales, sans signe d'échec, mais rien n'indique qu'après la phase intensive trois cultures ou plus aient été réalisées à au moins 30 jours d'intervalle et qu'elles aient produit des résultats négatifs.

Succès thérapeutique: c'est la somme des patients guéris et des patients ayant terminé leur traitement.

Décès: c'est lorsque le patient meurt pour une raison quelconque au cours du traitement.

Perdus de vue : il s'agit du patient dont le traitement a été interrompu pendant deux mois consécutifs ou plus.

**Population d'étude**

La population d'étude était constituée de tous les patients traités pour TB pré-XDR et TB-XDR durant la période d'activités 2019 - 2022. Les critères d'inclusion suivants ont été retenus : tout patient ayant une TB pré-XDR ou une TB-XDR confirmée par un antibiogramme montrant une mycobactérie du complexe tuberculosis. Nous avons exclu de cette étude les cas de poly-résistance et les dossiers incomplets. Les variables d'intérêt étaient les paramètres du RDT en dehors du numéro de dossier. A ces paramètres nous avons associé le délai de décès. Les données ont été saisis sur le logiciel Excel 2016 et exploitées grâce au logiciel Epi info version 7.2.4.0.

**Considération éthique**

Cette étude a reçu l'approbation du PNLT : N°0103/MSAS/SG/DGS/PNLT en mai 2023. Elle a été réalisée selon les normes d'éthique en vigueur. Etant donné qu'il s'agit d'une étude rétrospective basée sur les dossiers des patients et les RDT, les données à caractère personnel n'ont pas été utilisées.

**RESULTATS**

**Caractéristiques générales**

Durant la période d'étude 15 patients ont rempli les conditions d'éligibilité, parmi lesquels 4 cas de TB-XDR (26,7%) et 11 cas de TB pré-XDR (73,3%). La fréquence des cas pré-XDR et TB-XDR avait fortement augmentée entre 2019 et 2022 passant de 13,3% (n=2) à 46,7% (n=7). Les caractéristiques générales de la population sont représentées dans le *Tableau 1*.

TABLEAU 1	Caractéristiques générales de la population de tuberculeux pré-XDR et TB-XDR au centre antituberculeux de Nkembo de 2019-2022	
	Effectif	%
Effectif total		15
Age moyen, ± ET année (ans)		35,6±9,8
Sexe masculin	7	46,7
Sex-ratio (H/F)		0,8
VIH positif	3	20
Distance du CAT > 10 km	9	60
Elèves/Etudiants	11	73,3
Antécédents de tuberculose		
Nouveaux cas	8	53,3
Rechute	2	13,3
Abandon de traitement	2	13,3
Echec de traitement	3	20,0
TB Pré-XDR	11	73,3
Protocole		
BdqLfxLzdCfzCsZ	6	40,0
BdqDlmLzdCfzCsZ	10	60,0
Issue du traitement de seconde ligne		
Guérit	5	33,3
Décédé	5	33,3
Perdus de vue	1	6,7
Traitement terminé	1	6,7
Traitement en cours	3	20,0

*ET : Ecart type ; Lfx = levofloxacin ; Bdq = bédaquiline ; Lzd = linézolide ; Cfz = clofazimine ; Cs = cyclosérine ; Z = pyrazinamide ; Dlm = délamanide ; TB pré-UR = tuberculose pré-ultrarésistante ; CAT = centre antituberculeux.*

Notre échantillon était constitué de 7 hommes (46,7%) et 8 femmes (53,3%) soit un sex-ratio (H/F) de 0,87. La moyenne d'âge était de 35,6 ans, la médiane de 34 ans avec des extrêmes de 23 et 60 ans. La sérologie rétrovirale a été positive dans 20,0% (n=3/15), parmi lesquelles deux femmes et un homme. Les élèves (73,3% ; n=11/15) et les salariés (26,7% ; n=4/15) représentaient l'ensemble de l'effectif. Dans 53,3% (n=8), il s'agissait de nouveaux de cas de tuberculose pré-XDR ou TB-XDR. Sept patients avaient précédemment été mis sous traitement de première ligne parmi lesquels ; trois étaient en échec thérapeutique, deux en situation de rechute tuberculeuse et deux avaient abandonné le traitement.

La majorité des malades (60% ; n=9) provenait des pourrait être liée en partie à des échecs et les abandons de traitement de premières lignes consécutifs à des approvisionnements irréguliers en médicaments de première ligne occasionnant des arrêts involontaires de traitement [10]. Pour traiter la TB, le schéma thérapeutique standard comporte immuablement depuis plus de 20 ans quatre médicaments utilisés sous forme de quadrithérapie pendant 2 mois (isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide, éthambutol), puis de bithérapie pendant 4 mois (RH). Ce schéma thérapeutique comporte donc une durée longue qui favorise les échecs thérapeutiques mais reste nécessaire pour stériliser les lésions. Enfin, la tolérance de ces médicaments n'est pas excellente [14] pouvant occasionner des arrêts volontaires de traitement. Par ailleurs, en 2018 avec le soutien du Fond mondial, le PNLT a initié la décentralisation de l'utilisation du GeneXpert MTB/Rif chez les patients à risque de développer une souche résistante de TB ce qui a considérablement augmenté la détection des patients tuberculeux multirésistant [7] et la réalisation des tests phénotypiques (*Line probe Assay de première et de seconde ligne*) a permis la détection de la TB pré-XDR et XDR. Plus de la moitié des patients (53,3%) était naïf de tout traitement antituberculeux antérieur. Abdul et al. [7], et Kombila et al. [15], au Gabon retrouvent respectivement 31% et 69,2% des patients naïfs de tout traitement antérieur. Alors que pour Ahui et al. [16], en Côte d'Ivoire et Ouédraogo et al. [17], au Burkina-Faso tous les patients avaient un antécédent de TB. La résistance survenue chez les patients naïfs de tout traitement antituberculeux antérieur est la traduction de l'ampleur de la transmission de la TB résistante dans la communauté. L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime que si la proportion de la TBMR primaires atteint ou dépasse 4 % parmi tous les cas de TB, il existe une menace sérieuse pour le programme national de lutte contre la TB [18].

L'augmentation de l'incidence de la TB pré-XDR et XDR chez les patients naïfs de tout traitement antituberculeux antérieur nécessite une amélioration de la stratégie de recherche des cas et des contacts et la sélection des cas de TB résistantes afin de limiter leur diffusion. Une suspicion de résistance doit être évoquée chez tout patient adulte jeune de sexe masculin, chaque fois qu'un traitement a déjà été conduit, qu'il y a eu des interruptions, et des irrégularités, des arrêts ou reprises d'une ou plusieurs molécules dans la conduite du traitement [19, 20]. La majorité des patients (60%) provenait des quartiers précaires avec une forte promiscuité, situées à plus de 10 km du centre de prise en charge. Cette forte promiscuité et la mobilité des patients, fait redouter la dissémination [20]. Une prédominance féminine a été retrouvée sans qu'aucun facteur puisse l'expliquer dans l'étude. Asiana et al. [21], rapporte une prédominance féminine

dans 51,1%. Abdul et al. [7], et Baya et al. [19], ont rapporté respectivement 55,0% et 76,2% une prédominance masculine. Selon Matteelli et al. [22], plusieurs facteurs ont été identifiés comme facteur de risque majeur de développement d'une TB-XDR ; le chômage, l'abus d'alcool et le tabagisme. Les femmes étaient également plus susceptibles d'être atteintes de TB-XDR [22]. Le caractère rétrospectif et les items renseignés dans le RDT ne permettent pas de préciser la place des facteurs immunosuppresseurs (alcoolisme, hépatopathie chronique, cancer, thérapeutiques immunosuppresseurs etc.) dans l'éclosion de la TB pré-XDR et XDR. Dans le monde, les protocoles sont multiples et variés selon les pays. Devant ce vide consensuel, la stratégie thérapeutique repose sur les bases de prescription de l'OMS avec adaptation des protocoles selon l'efficacité, la disponibilité et la tolérance des médicaments au cours du traitement antituberculeux de deuxième ligne [16, 20]. Les protocoles choisis nous ont permis d'obtenir un taux de guérison de 33,3% et de succès thérapeutique de 40,0% au bout de 18 à 20 mois de suivi régulier. Alene et al. [23], ont rapporté un taux de succès thérapeutique de 30% en Chine en cas de TB-XDR. Kshongwe et al. [24], ont rapporté un taux de succès thérapeutique de 53,2% en cas de TB pré-XDR et de TB-XDR en République Démocratique du Congo. Le fort taux de succès thérapeutique enregistré dans certains pays est le fait du diagnostic précoce de la TB résistante [20]. La prise du traitement de la TB doit être régulière. A la forme classique de supervision directe, le PLNT a opté pour une supervision tutoriale. En effet, dans le meilleur des schémas, le patient est accompagné par un proche, dit « tuteur », jusqu'à la guérison [10]. Cette méthode semble avoir montré ses limites en jugé par le taux de guérison faible (33,3%) loin des objectifs du traitement de seconde intention qui est d'atteindre plus de 80% du taux de guérison [16].

## CONCLUSION

La fréquence de la TB pré-XDR et XDR sont en pleine augmentation avec une proportion importante des patients naïfs de tout traitement antituberculeux antérieur au risque de compromettre les succès enregistrés dans la lutte contre la tuberculose. L'avenir de cette lutte antituberculeuse va dépendre en partie du succès ou de l'échec du contrôle de l'extension de la tuberculose multirésistante par la détection des cas, et des contacts et un traitement précoce. Il est à craindre la progression vers une tuberculose totalement résistante si les moyens de lutte et de prévention ne sont pas mis en œuvre et efficaces.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions le programme national de lutte

contre la tuberculose (PNLT), le centre de recherches médicales de Lambaréné (CERMEL) et tous les médecins du centre antituberculeux (CAT) de Nkembo impliqués dans l'organisation et la prise en charge des

patients tuberculeux à bacilles résistants.

## CONFLITS D'INTERET

*Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.*

## REFERENCES

- Dheda K, Chang KC, Guglielmetti L, furin J, Schaaf HS, Chesov D, et al., Clinical management of adults and children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23(3): 131 – 40.
- Salieri B, Badoum G, Ouédraogo M, Dembélé SM, Nacanabo R, Bonkoungou V, et al., Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, Burkina Faso. *Emerg Infect Dis* 2010; 16(5): 840 – 2.
- Piubello A, Aït-Khaled N, Caminero JA, Chiang C-Y, Dlodlo RA, Fujiwara PI, Heldal E, Koura KG, Monedero I, Roggi A, Schwoebel V, Souleymane B, Trébuq A, Van Deun A. Guide pratique pour la prise en charge de la tuberculose résistante. Paris, France : Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, 2018.
- Bakayoko AS., Ahui BJM., Kone Z., Daix ATJ., Samake, K., Domoua KMS., Aka-Danguy, E. Tuberculose ultrarésistante en Côte d'Ivoire. *Rev Pneumol Clin*. 2015 ; 71 (6), 350-3.
- Haddaoui H, Mrabet FZ, Aharmim M, Bourkadi JE. Tuberculose extrapulmonaire multi résistante : à propos de 7 cas. *Pan Afr Med J*. 2019 ; 32 :196. doi : 10.11604/pamj.2019.32.196.17995
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Profil de la tuberculose au Gabon. Geneva : OMS ; 2021. [https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles/?\\_inputs\\_&entity\\_type=%22country%22&lan=%22FR%22&iso2=%22GA%22](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22FR%22&iso2=%22GA%22) [consulté la 16 Août 2023]
- 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*. 2023; 51(3): 697 – 704.
- Mounguengui D, Ondounda M, Mandji Lawson JM, Fabre M, Gaudong L, Mangouka L et al. Tuberculose multirésistante à l'hôpital d'instruction des armées de Libreville (Gabon) à propos de 16 cas. *Bull. Soc. Pathol. Exot*- 2012; 105: 1 – 4.
- Programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT). Guide Technique de prise en charge de la tuberculose pharmaco-résistante au Gabon. 1<sup>re</sup> Edition, Révision Novembre 2019. 153p.
- 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 – 4
- OMS-UICTMR-KNCV. Révisions des définitions internationales pour la lutte contre la tuberculose. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001 ; 5 :213 – 5.
- Ateba-Ngoa U, Edoa JR, Adegbite BR, Rossatanga EG, Madiou D, Mfoumbi A, et al. Implementation of multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment in Gabon: lessons learnt from the field. *Infection* 2019; 47(5): 811 – 6.
- 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* 2016; 95(2): 472-80.
- Bouvet E. De nouveaux médicaments contre la tuberculose multirésistante. *Revdu Prat* 2014;64:896-7.
- Kombila UD, Manomba Boulingui C, Danielle Ibinga L, Mounguengui D, N'Gomanda F, Massolou R, et al., Difficultés et Obstacles dans la Prise en Charge de la Tuberculose Multirésistante au Centre Hospitalier et Universitaire de Libreville : Étude Rétrospective de 2017 – 2020. *Health Sci. Dis* 2021 ; 22(11) : 46 – 50.
- Ahui B.J.-M, Horo K, Bakayoko AS, Kouassi A.B, Anon J.C, Brou-Gode V.C. Evaluation du traitement de la tuberculose multirésistante en Côte -d'Ivoire de 2008 à 2010. *Rev Pneumol Clin* 2013 ; 69 : 315 – 9.
- 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) : 30 – 4.
- Zellweger JP. La tuberculose multirésistante : extension, menace et solution. *Rev Mal Respir* 2011 ; 28 : 1025 – 33.
- Baya B, Achenbach CJ, Kone B, Toloba Y, Dabitaou 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.
- Horo K, Aka-Danguy E, 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 le service de pneumologie en Côte d'Ivoire. *Rev Pneumol Clin* 2011 ; 67 : 82 – 8.
- Assiana DOE, Abdul JBPA, Ghoma Linguissi LS, Epola M, Vouvongui JC et al., Epidemiological profile of multidrug-resistant and extensively drug-resistant Mycobacterium Tuberculosis among Congolese patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* (2021) 20:84. <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00488-x>.
- Matteelli A, Roggi A, Carvalho ACC. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management. *Clinical Epidemiology* 2014; 6: 111 – 118.
- Alene KA, Yi H, Viney K, McBryde ES, Yang K, Bai L., et al., Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug resistant tuberculosis in Hunan Province, China. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1): 573. doi:10.1186/s12879-017-2662-8
- Kashongwe IM, Mawete F, Mbulula L, Nsuela DJ, Losenga L, Anshambi N, et al. Outcomes and adverse events of pre- and extensively drug-resistant tuberculosis patients in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo: A retrospective cohort study. *PLoS ONE* 15(8): e0236264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236264>.