

L'apyrexie comme indicateur de suivi des cas de tuberculose à bacilloscopie positive et négative traités à Cotonou

Study of the time required for apyrexia under anti-tuberculosis drugs in Internal Medicine at the CNHU-HKM in Cotonou.

Azon-Kouanou A¹, Agbodande Ka¹, Wanvoegbe Af², Missiho Msg, Koussouhon M¹, Watchinou P³, Dovonou A⁴, Atinssounon Ca⁴, Zannou Dm¹, Hougbe F¹

1. Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga de Cotonou (CNHU-HKM)

2. Centre Hospitalier Départemental Ouémé Plateau (CHD-OP)

3. Centre National Hospitalier et Universitaire de Pneumo-phtisiologie de Cotonou (CNHU-PPC)

4. Centre Hospitalier Départemental Borgou Alibori

Auteur correspondant : Dr AZON KOUANOU Angèle

Résumé

Introduction : la prise en charge de la tuberculose est souvent confrontée, à l'absence d'indicateur fiable de l'efficacité thérapeutique, notamment dans les formes diagnostiquées cliniquement.

Objectif : Analyser le délai d'apyrexie, comme indicateur d'efficacité, après l'initiation d'un traitement antituberculeux.

Méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte prospective qui s'est déroulée du 1^{er} Janvier au 1^{er} Novembre 2018 et qui a porté sur tous les cas de tuberculose fébrile, hospitalisés pendant la même période. Les variables étudiées étaient le délai d'apyrexie, les caractéristiques sociodémographiques, les manifestations cliniques et les résultats des explorations para cliniques. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS 18.0

Résultats : Cinquante-quatre (54) cas de tuberculose fébrile ont été inclus. L'âge moyen des patients était de $41,93 \pm 13,92$ ans avec une sex-ratio de 1,16. Le délai moyen d'apyrexie était de 6,42 jours avec des extrêmes entre 2 et 15 jours. L'apyrexie n'est toutefois pas survenue chez 20,4% des patients fébriles, qui du reste, étaient décédés. Le délai moyen d'apyrexie était significativement plus allongé dans les formes extra-pulmonaires comparativement à la tuberculose pulmonaire (0,03). Ce délai varie aussi significativement selon le type de l'atteinte extra-pulmonaire ($p = 0,01$). Les localisations neuro-méningées et ostéo-articulaires avaient les plus longs délais moyens (12 jours).

Conclusion : Le délai moyen d'apyrexie sous antituberculeux varie selon la localisation de l'atteinte. La courbe de température peut orienter le clinicien vers l'identification rapide de situations cliniques qui imposent d'évoquer un diagnostic alternatif.

Mots clés : délai d'apyrexie - Tuberculose - Cotonou.

Summary

Introduction: The management of tuberculosis is often confronted, in forms diagnosed without biological evidence, with the absence of a reliable indicator of the therapeutic effectiveness.

Objective: To analyze the time necessary for apyrexia after initiation of antituberculous treatment, as an indicator of efficacy.

Method: This was a cohort study that ran from January 1 to November 1, 2018. It included all febrile tuberculosis cases hospitalized during the study period. The variables studied were time to apyrexia, socio-demographic characteristics, clinical manifestations and results of para-clinical investigations. Data was analyzed using SPSS 18.0 software.

Results: 54 cases of febrile tuberculosis were included. The average age of the subjects included was 41.93 ± 13.92 years with a sex ratio of 1.16. The mean time to apyrexia was 6.42 days with extremes of 2 and 15 days; apyrexia was not obtained in 20.4% of febrile patients who had died. The mean time to apyrexia was significantly longer in extrapulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis (0.03). This delay also varies significantly depending on the type of extrapulmonary involvement ($p = 0.01$). The neuro-meningeal and osteoarticular locations had the longest average delay (12 days).

Conclusion: The average time to apyrexia on anti-tuberculosis drugs varies according to the type of organ affected. It helps the clinician to quickly identify clinical situations in which an alternative diagnosis should be considered.

Keywords: apyrexia time frame - tuberculosis - Cotonou.

Introduction

La tuberculose est la première cause de létalité due à un unique agent infectieux dans le monde avec près de 1,3 millions de décès [1]. Son incidence et sa mortalité ont été majorées par la pandémie de l'infection au VIH (virus de l'immunodéficience humaine) [1, 2]. Au Bénin, en 2016, l'incidence globale était de 39 cas pour 100 mille habitants avec une mortalité de 9,8 pour 100 mille habitants [3]. La confirmation du diagnostic est délicate dans un contexte de ressources limitées surtout lors de la tuberculose extra-pulmonaire. Aussi ; la régression de symptômes cliniques constitue un des principaux indicateurs d'efficacité thérapeutique [4, 5]. Ainsi, toute persistance de fièvre suggère, entre autres, la hantise d'un échec thérapeutique, par résistance de la souche ou par absence de compliance au traitement.

Patients et méthode

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, de 11 mois, allant du 1^{er} Janvier au 1^{er} Novembre 2018. Elle s'est déroulée dans le service de Médecine Interne du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) de Cotonou.

Ont été inclus, tous les patients atteints de tuberculose admis durant la période d'étude, ayant présenté une fièvre avant l'initiation du traitement. L'échantillonnage a été exhaustif et a concerné tous les cas qui ont donné leur consentement oral.

Les patients atteints de tuberculose multi résistante n'ont pas été inclus.

Les données de l'étude ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'enquête et analysées à l'aide du logiciel SPSS 18.0. Les tests de chi carré ou de Fisher ont été utilisés pour la comparaison des proportions et le test Anova

pour les comparaisons moyennes. La valeur $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Résultats

Cinquante-neuf (59) cas de tuberculose ont été admis dont 5 n'avaient pas de fièvre. L'analyse a ainsi porté sur les 54 patients fébriles.

L'âge moyen des sujets inclus était de $41,93 \pm 13,92$ ans avec des extrêmes de 18 et 78 ans. Vingt-neuf (29) étaient de sexe masculin avec une sex-ratio de 1,16.

Les principales professions étaient les ménagères (27,8%), les artisans (22,2%) et les salariés (16,7%).

La tuberculose était bactériologiquement confirmée chez 17 patients (31,5%) et cliniquement chez 37 patients (68,5%). Cinquante-trois virgule sept pour cent (53,7%) des patients étaient infectés par le VIH. L'atteinte était exclusivement pulmonaire chez 40,7% des patients et extra-pulmonaire dans 16,7% des cas. Quarante-deux virgule six pour cent (42,6%) des malades inclus avaient une tuberculose multifocale. Concernant les sites de localisation extra-pulmonaire, l'atteinte pleurale a été observée dans 43,8% des cas, suivie des atteintes ganglionnaires (18,8%), neuro-méningée (15,6%), péritonéale (9,4%) et ostéo-articulaire (6,3%). S'agissant de l'apyrexie, elle n'a pas été obtenue chez 11 (20,4%) des 54 patients. Ces patients étaient du reste, décédés.

L'étude des facteurs associés à la survenue de l'apyrexie (Tableau I) a permis de révéler qu'aucun des facteurs étudiés n'influence significativement sa survenue en dehors de l'aspect macroscopique du liquide. Elle survenait, en effet, plus souvent pour les liquides citrins ($p=0,04$).

Tableau I : Analyse des facteurs influençant la survenue de l'apyrexie

		Apyrexie		Odd ratio	p
		Oui	Non		
Sexe	Masculin	22	7	0,69 [0,17-2,8]	0,44
	Féminin	21	4		
VIH	Positif	23	6	1,15 [0,29-4,55]	0,55
	Négatif	20	5		
Confirmation bactériologique	oui	16	1	5,33 [0,61-46,08]	0,07
	non	27	10		
Localisation de la tuberculose	Pulmonaire	19	3	1	0,07
	Extrapulmonaire	8	1	1,3 [0,11-14,05]	
	Multifocale	16	7	0,36 [0,08-1,63]	
Type de localisation extrapulmonaire	Pleurale	10	4	-	0,77
	Péritonéale	3	0		
	Ganglionnaire	4	2		
	Neuro-méningée	3	2		
	Ostéo-articulaire	2	0		
	Autres	2	0		
Répartition des lésions pulmonaires	Unilatérales	11	1	3,66 [0,40-33]	0,21
	Bilatérales	24	9		
Aspect du liquide dans les sérites	Citrin	9	1	1	0,04
	Trouble	4	1	0,44 [0,02-9,03]	
	Hématique	2	3	0,07 [0,01-1,14]	

Le délai moyen d'apyrexie était de 6,42 jours \pm 3,31 avec des extrêmes de 2 et 15 jours. Soixante-seize virgule huit pour cents (76,8%) des patients ont été apyrétiques dès la première semaine de traitement antituberculeux. Cependant, 2,3% des patients étaient toujours fébriles au bout de 2 semaines.

Le délai d'apyrexie varie significativement selon la localisation de la tuberculose allant en moyenne de 4,58 jours dans la tuberculose exclusivement pulmonaire à 12 jours dans les tuberculoses neuro-méningées et ostéo-articulaires (**Tableau II**).

Tableau II : Influence de certaines variables sur le délai d'apyrexie

		Délai d'apyrexie		Valeur de p
		Délai moyen (jours)	Effectif (N)	
Genre	Masculin	6,59	22	0,73
	Féminin	6,24	21	
VIH	Positif	6,74	23	0,50
	Négatif	6,05	20	
Localisation de la tuberculose	Pulmonaire	4,58	19	0,03
	Extrapulmonaire	7,50	8	
	Multifocale	8,06	16	
Confirmation bactériologique	Oui	5,75	16	0,31
	Non	6,81	27	
Type de localisation extrapulmonaire	Pleurale	8,44	10	0,01
	Péritonéale	5,67	3	
	Ganglionnaire	6,00	4	
	Neuro-méningée	12,33	3	
	Ostéo-articulaire	12,50	2	
	Autre	5,50	2	
Répartition des lésions pulmonaires	Unilatérales	6,00	11	0,83
	Bilatérales	6,25	24	
Aspect du liquide	Citrin	6,78	9	0,29
	Trouble	8,25	4	
	Hématique	11,00	2	

Discussion

La surveillance de la fièvre permet de juger de l'efficacité de la thérapeutique au cours de la prise en charge des maladies infectieuses. En ce qui concerne le traitement antituberculeux, peu d'études se sont basées sur la courbe thermique pour en évaluer l'efficacité [4]. La limitation du plateau technique, dans le contexte africain, ne permet pas toujours d'affirmer la certitude de la tuberculose, notamment dans certaines formes extra pulmonaires [5]. Ainsi le diagnostic est souvent présomptif et l'évaluation de l'efficacité du traitement se base sur l'amélioration clinique en particulier l'obtention et le maintien d'une apyrexie [6]. Le délai moyen d'apyrexie après le début d'un traitement antituberculeux dans notre étude était de 6,42 jours \pm 3,31. Moreno [7] en 1995, avait retrouvé un délai moyen comparable de 5 jours en Espagne alors que dans l'étude de Yassin [4] en Iran, le délai moyen était de 11,7 jours. Aussi, 76,8% de nos patients étaient apyrétiques au bout de la première semaine. Ce taux est comparable aux 64% rapporté par Kiblawi [8]. Au bout de deux semaines, 2,3% des patients étaient toujours fébriles alors que Moreno [7] avait rapporté une proportion plus importante de 24%. Il n'y a pas de facteurs identifiés pour expliquer ces différences. En effet, dans notre étude, comme l'avait constaté aussi Yassin [4], l'âge n'influence pas le délai d'apyrexie. Ce délai n'est en outre pas corrélé au sexe, comme étayé par Barnes [9] aux Etats-Unis.

Cinquante-trois virgule sept pour cent (53,7%) de nos patients ont une co-infection tuberculose et VIH et ce terrain n'a pas d'influence sur le délai d'apyrexie. Afework [10] en Ethiopie, a trouvé, en 2007, un taux de co-infection de 52%, identique au nôtre. Moreno [7] n'a également pas trouvé de lien significatif entre délai d'apyrexie et co-infection tuberculose et VIH. De même, l'existence d'une preuve bactériologique de la tuberculose n'influence pas significativement le délai d'apyrexie ($p=0,07$). Toutefois, ce lien se rapproche du seuil de significativité. En effet, parmi les cas de tuberculose bactériologiquement confirmées, 94,11% ont été apyrétiques sous traitement.

Le délai d'apyrexie est plus court pour les cas de tuberculose de siège pulmonaire tandis que les atteintes extra pulmonaires, neuro-

méningées et ostéo-articulaires ont nécessité 12 jours en moyenne. Cependant, Tsao [11] n'a pas identifié de lien entre l'évolution de la fièvre et le site de l'infection. Cette variation de délai peut s'expliquer par la différence de cinétique de diffusion de certains antituberculeux selon les organes [12]. Par ailleurs, les épanchements liquidiens sont généralement séro-fibrineux avec un aspect jaune citrin alors que les liquides séro-hématiques et hématiques sont exceptionnels [13]. Dans notre étude, l'apyrexie a été obtenue dans un délai plus court pour les liquides citrin que les hématiques ($p=0,04$).

Onze (11) des patients inclus étaient restés fébriles jusqu'au décès, malgré un traitement antituberculeux bien conduit. Un cas parmi eux avait une tuberculose bactériologiquement confirmée. Ceci soulève la problématique du «*diagnostic clinique*» de tuberculose et de l'obligation de rechercher des diagnostics alternatifs lorsque l'apyrexie n'est pas obtenue dans un délai défini. Cependant, peu de facteurs cliniques ou biologiques permettent de prédire l'évolution de la fièvre sous un traitement antituberculeux [4, 11]. Le retard ou l'absence d'apyrexie peut toutefois être lié à une malabsorption des antituberculeux, à une résistance à ces médicaments ou à un syndrome de restauration immunitaire [14, 15]. D'autre part, l'allergie aux antituberculeux peut aussi se traduire par une fièvre avec hyperéosinophilie sanguine [15].

Conclusion

La fièvre constitue un élément de surveillance du traitement antituberculeux. Le délai moyen de l'apyrexie sous traitement est habituellement d'une semaine. Ce délai s'allonge pour les localisations extra pulmonaires notamment neuro-méningées et ostéo-articulaires. Au-delà de l'apyrexie, un diagnostic alternatif doit toujours être recherché.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. Remus N, Fieschi C, Alcaïs A, Delacourt C, Casanova J L, Abel L. Prédilection mendélienne à la tuberculose. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2005, 45 : 571-575

2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva, Switzerland; 2017. [<http://www.who.int/iris/handle/10665/250441>]. Consulté le 23 Juin 2017 à 23h54
3. Programme national contre la tuberculose. Guide du programme national contre la tuberculose au Bénin. 4^{ème} Edition. Cotonou: PNT; 2017; 78. Disponible : http://www.pnt-benin.org/wp-content/uploads/2019/02/Benin_Guide-PNT.pdf
4. Yassin Z, Ahmadinejad Z, Kouchak HE. The Fever Response after Treatment of Tuberculosis: What is the expected time and what are the risk Factors. *J Infec Dis Treat* 2016, 2: 1
5. Ba Diallo A. Performance du GeneXpert MTB/RIF® dans le diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire à Dakar : 2010-2015. *Pan African Medical Journal* 2016, 25 : 129
6. Feleke BE, Alene GD, Feleke TE. Clinical response of tuberculosis patients, a prospective cohort study. *PLoS ONE* 2018, 13(1): 1-11
7. Moreno S, Baraia J, Parras F. Fever Evolution after Treatment in Patients with Tuberculosis and HIV Infection. *Rev Clin Esp* 1995, 195: 150-153
8. Kiblawis SS, Jay SJ, Stonehill RB, Norton J. Fever response of patients on therapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 20-24
9. Barnes PF, Chan LS, Wong SF. The course of fever during treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1987, 68: 255-260
10. Afework K, Getahun M, Belete A, Ermias D, Firew M, Dereje K. Co-infection and clinical manifestations of tuberculosis in human immunodeficiency virus infected and uninfected adults at a teaching hospital, northwest Ethiopia. *J Microbiol immunol infect* 2007, 40: 116-122
11. Tsao TC, Tsai YH, Lan RS, Shieh WB, Lee CH. Fever Characteristics in Tuberculosis, Clinical Observations in 597 Cases. *Changeng yi xueza zhi* 1989, 12: 81-88
12. Faure S. Antituberculeux. *Actualités pharmaceutiques* 484 (2009) : 45-8
13. Wallaert B. Epanchement pleural liquidien. *Référentiel de sémiologie respiratoire* 2017, 89-92
14. Barakat MT. Persistent fever in pulmonary tuberculosis. *BMJ* 1996, 313: 1543
15. Breen R A M, Smith C J, Bettinson H. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004, 59 : 704-707