Bull. Soc. Path. Ex.,
87, 1994, 152-156

Mots-clés : Tuberculose, Résistances, Surveillance, Mali.

Key-words: Tuberculosis, Resistances, Survey, Mali.

ÉVOLUTION DES RÉSISTANCES PRIMAIRES DES BACILLES DE LA TUBERCULOSE AU MALI ENTRE 1980 ET 1990

Par I.-M. TOURE (1), B. KEITA (2) & S. SANGARE (3) (4)

Evolution of the primary resistances of tuberculosis bacilli in Mali (1980-1990)

Summary: *The survey of the primary resistances of tuberculosis bacilli to drugs is not only important epidemiologically speaking, but also for its use as a guideline to defining programs, to assessing the quality and the practical development of chemiotherapy in a country, to measuring the propensity of the resisting tuberculosis bacilli to infect a given population within some time and to taking the necessary remedial measures.*
The object of this study has been to compare the rate of initial drugs'resistances of tuberculosis bacilli in Mali beetween 1980-1982 and 1989-1990.
The results, which show a fall in the primary resistances due to drugs and to the combination of antibiotics as well, are being discussed while taking account various factors related to the organization.

Résumé : *La surveillance des résistances des bacilles de la tuberculose aux drogues antibacillaires est non seulement importante sur le plan épidémiologique mais surtout pour servir comme guide pour la définition des programmes, apprécier la qualité et l'extension pratique de la chimiothérapie dans un pays, mesurer les tendances des bacilles tuberculeux résistants à se développer dans une population donnée au fil du temps et prendre des mesures correctives en cas de nécessité.*

L'objet de cette étude a été de comparer l'état des résistances primaires des bacilles tuberculeux au Mali entre 1980-1982 et 1989-1990. Les résultats qui montrent une baisse des résistances initiales aussi bien par drogue que par combinaisons de drogues sont discutés en tenant compte de différents facteurs organisationnels.

INTRODUCTION

La résistance des bacilles de la tuberculose aux drogues antibacillaires pose des problèmes dans l'application de la chimiothérapie de la tuberculose et explique en partie les échecs thérapeutiques.

La surveillance périodique de ces résistances est importante non seulement sur le plan épidémiologique mais surtout pour servir comme guide dans la définition des programmes de chimiothérapie, apprécier la qualité et l'extension de la pratique de celle-ci dans une zone donnée, mesurer la tendance des bacilles tuberculeux résistants à se développer dans une population donnée au fil du temps et prendre des mesures correctives des schémas thérapeutiques en cas d'échecs ou de changements inattendus.

C'est dans ce cadre qu'en 1973-1974, 1980-1982 et 1989-1990, des études bactériologiques sur les souches de bacilles tuberculeux au Mali ont été réalisées. Il est à rappeler que jusqu'en 1980 le schéma national du Mali était le régime long de 12 mois avec une première phase de quatre mois comprenant l'isoniazide (H), la streptomycine (S) et le thiacetazone (T) ou l'éthionamide (Et) et une deuxième de huit mois avec l'isoniazide et le thiacetazone. A partir de 1982, après des études pilotes, le régime court de huit mois a été progressivement mis en place avec une phase d'attaque de deux mois avec isoniazide (H), rifampicine (R), éthambutol (E), pyrazinamide (Z), suivie de six mois avec rifampicine (R) et éthambutol (E).

L'objet du présent travail est de voir l'évolution des résistances des bacilles tuberculeux au Mali dans la décennie 1980-1990.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

De mai 1980 à juin 1982, 235 expectorations ont été recueillies au dispensaire antituberculeux de Bamako (DAT), au service de pneumophtisiologie de l'Hôpital du Point G (SPH PTG) et au cours d'une

(1) Directeur de l'Institut de Recherches sur la Tuberculose et les Infections Respiratoires Aiguës (IRTIRA) de l'OCCGE BP 800 Nouakchott (Mauritanie). Tél. (222) 2 543 26.
(2) Assistant Chef de Clinique du service de Pneumo-phtisiologie de l'Hôpital national du Point G, Bamako BP 333 (Mali).
(3) Professeur de Pneumo-phtisiologie à l'École nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali.
(4) Manuscrit n° 1464. Accepté le 8 septembre 1994.

enquête de santé publique dans la région de Kayes au Mali. Examinés sur place en bacilloscopie directe, ces échantillons ont été acheminés sur le laboratoire de l'Organisation de Coordination et de Coopération pour la lutte contre les Grandes Endémies (OCCGE) par voie aérienne et terrestre pour culture et antibiogramme.

Entre 1989 et 1990, 100 expectorations collectées au Dispensaire antituberculeux (DAT) de Bamako et au SPH PTG ont été acheminées par voie aérienne au laboratoire de l'Institut de Recherches sur la Tuberculose et les Infections Respiratoires Aiguës (IRTIRA/OCCGE) dans le cadre du programme « Centre Collaborateur OMS-surveillance de la pharmacorésistance des bacilles tuberculeux ».

Toutes les expectorations provenaient de malades suspects répondant aux signes d'appel de la tuberculose pulmonaire :

— toux de plus de 15 jours n'ayant pas réagi aux médicaments non spécifiques (antitussifs, antibiotiques classiques, etc.) avec anorexie, asthénie, fièvre, sueur nocturne, etc.;

— pour déterminer leur statut de nouveaux ou anciens malades, ils ont été soumis au questionnaire standard de l'OMS. N'ont été retenus dans les deux études que les nouveaux malades c'est-à-dire n'ayant jamais été consultés ou traités pour tuberculose et n'ayant jamais eu de contact avec un médicament antituberculeux ou dans tous les cas depuis moins de 15 jours. Pour ce dernier critère, outre les questions verbales, différentes drogues antituberculeuses leur ont été présentées : comprimés, gélules, flacons pour s'assurer qu'ils n'avaient pas déjà pris ces médicaments.

Toutes les expectorations reçues ont été immédiatement homogénéisées et décontaminées avec le cétylpyridium à 1 % à 37° pendant 24 heures. Elles ont été ensuite centrifugées à 3 000 tours/minute. Les culots ont été soumis à la bacilloscopie directe de contrôle après coloration au Ziehl Neelsen (Z-N) et tous ensemencés sur milieu Lowenstein Jensen (L J) glycériné et non glycériné avec adjonction de 0,4 % de pyruvate de sodium.

A cause de l'intervention du VIH depuis les années 1980, les échantillons de 1989-1990 ont été ensemencés parallèlement sur gélose ordinaire et tube de gélose enveloppé dans du papier noir (test de photochromogénicité).

Les tubes ont été incubés à 37° C pendant 3 mois, mais ont été examinés les 3e et 6e jours (apparition d'éventuelles mycobactéries atypiques), les 15e et 25e jours, ensuite toutes les semaines.

Les cultures positives ont été identifiées suivant le schéma décrit par Touré, Tidiani et Amédome (3) à savoir :

— délai d'apparition des colonies pour déterminer le caractère eugonique ou dysgonique des colonies (caractère différentiel entre *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium africanum* et *bovis*);

— croissance sur milieu glycériné et non glycériné (caractère différentiel entre *Mycobacterium tuberculosis, M. africanum* et *bovis*);

— description macroscopique des colonies : rugueuses, en choux-fleurs *(M. tuberculosis),* plates, mates *(M. africanum),* petites, lisses et hémisphériques *(M. bovis)*;

— recherche de l'acide nicotinique ou Niacin test : positive chez *M. tuberculosis* et négative chez la plupart des souches de *M. africanum* et chez toutes les souches de *M. bovis*;

— test de sensibilité à l'hydracide de l'acide thiophène-2-carboxylique = $C_4H_4OCONH\text{-}NH$ = TCH : *M. tuberculosis* est résistant au TCH;

— recherche de la catalase : positive chez la plupart des souches de *M. africanum*;

— recherche de la pyrazinamidase par la méthode de Wayne positive chez *M. bovis.*

Les souches de bacilles tuberculeux ont été soumises à l'antibiogramme suivant la méthode de proportion décrite par Canetti et coll. (11). Les seuils critiques admis ont été les suivants :

Isoniazide	(H)	0,20 µg/ml
Streptomycine	(S)	4,00 µg/ml
PAS	(P)	0,50 µg/ml
Éthionamide	(Et)	20,00 µg/ml
Thiacetazone	(T)	4,00 µg/ml
Éthambutol	(E)	2,00 µg/ml
Rifampicine	(R)	20,00 µg/ml
Pyrazinamide	(Z)	200,00 µg/ml

Les souches soupçonnées d'être des mycobactéries atypiques ont été soumises aux tests d'identification suivants selon les méthodes décrites par Mitchison(5); Kleeberg & coll. (6) et Toure & coll. (7) : croissance sur gélose ordinaire, délai d'apparition précoce des colonies, tests d'hydrolyse du tween 80, tests amidasiques, photochromogénicité, réduction des nitrates.

RÉSULTATS

Pour mémoire sur les 235 expectorations reçues en 1980-1982, alors que 108 seulement étaient positives à l'examen direct, 120 l'étaient à la culture. Il convient de rappeler que ces échantillons provenaient non seulement des patients venus en consultation mais aussi de tousseurs chroniques suspects détectés au cours de l'enquête de Kayes. Comme on peut le constater la culture a augmenté le taux de positivité à plus de 10 %.

En 1980-1982 l'identification des 120 souches a donné les résultats suivants (7) :

64 souches de *M. tuberculosis* soit 53,3 %

40 souches de *M. tuberculosis* variété *africanum* soit 33,3 %

16 souches de *M.. bovis* soit 11,33 %.

Les résultats de l'identification des 100 souches isolées en 1989-1990 ont été les suivants :

98 souches de bacilles de la tuberculose dont
77 souches de *M. tuberculosis* soit 77 %
21 souches de *M. tuberculosis* variété *africanum* soit 21 %.
0 souche de *M. bovis* soit 0 % et les 2 souches de mycobactéries atypiques soit 2 % ont été identifiées comme *Mycobacterium kansasii* :

— délai de croissance 8 à 10 jours, photochromogénicité positive, hydrolyse du tween 80, production de nitrate reductase, code amidasique 3,5 c'est-à-dire urée (+), nicotinamide (+). Ces deux souches provenaient de malades sidéens.

Le tableau 1 résume ces résultats.

Tab. 1. — Répartition des souches de mycobactéries isolées en 1980-1982 et 1989-1990.

	1980-82		1989-90	
	Nbre	%	Nbre	%
M. tuberculosis	64	53,3	77	77
M. africanum	40	33,3	21	21
M. bovis	16	11,3	0	0
M. atypiques	0	0	2	2
Total	120	99,9 (100)	100	100

S'agissant de l'étude des résistances aux antituberculeux, en 1980-1982 les pourcentages de souches résistantes ont été de 15,5 % pour l'isoniazide, 19 % pour la streptomycine, 24,1 % pour le thiacétazone, 36,2 % pour l'éthionamide, 5,2 % pour le PAS, 3,5 % pour la rifampicine et 0 % pour le pyrazinamide. L'éthambutol n'a pas été testé au cours de cette étude parce qu'il n'était pas encore inclus dans notre gamme d'antibiogramme.

En 1989-1990 les taux de résistances enregistrés ont été les suivants : 6,1 % pour l'isoniazide, 7,1 % pour la streptomycine, 16,3 % pour le thiacétazone, 32,7 % pour l'éthionamide, 0 % pour le PAS, 1,1 % pour la rifampicine, 3,1 % pour l'éthambutol et 0 % pour le pyrazinamide.

Afin de voir l'efficacité des régimes de première et deuxième phase, le taux de résistances primaires d'une souche à deux, trois et quatre drogues combinées a été calculé. Le tableau 3 résume les résultats sur ces combinaisons en 1980-1982 et 1989-1990 et permet de constater une baisse du taux de résistance aux différentes combinaisons de drogues antibacillaires dans la période 1980-1990.

COMMENTAIRES, DISCUSSIONS ET CONCLUSION

Avant d'analyser les résultats des tests de sensibilité aux médicaments antituberculeux, deux observations méritent d'être faites.

Premièrement : sur le plan performance des laboratoires nationaux du Mali, l'étude de 1989-1990 montre une amélioration nette de la qualité du réseau de dépistage bactériologique.

En effet si en 1980-1982 il a été enregistré un pourcentage assez élevé de fausses positivités et quelques fausses négativités, en 1989-1990 le contrôle de qualité a donné des résultats concordants. Il est bien évident que l'introduction de la chimiothérapie de courte durée exige la mise en place de laboratoires fiables. Ici on peut estimer que la formation et les deux cycles de recyclage organisés pour les techniciens du réseau national malien de dépistage bactériologique et le contrôle de qualité périodique ont porté leur fruit. Une première évaluation avait été faite par Toure (4).

Deuxièmement : dans les deux études, la présence de *Mycobacterium tuberculosis africanum,* type Dakar

Tab. 2. — Résultats de l'étude des résistances primaires par drogue au Mali en 1980-1982 et 1989-1990.

Drogues	1980-82			1989-90		
	Nbre de souches testées	Nbre de souches résistantes	% résistantes	Nbre de souches testées	Nbre de souches résistantes	% résistantes
H	116	18	15,5	98	6	6,1
S	116	22	19,0	98	7	7,1
T	116	28	24,1	98	16	16,3
Et	116	42	36,2	98	32	32,7
P	116	6	5,2	98	0	0,0
R	115	4	3,5	98	1	1,1
E	-	-	-	98	3	3,1
Z	116	0	0,0	98	0	0,0

- : l'éthambutol (E) n'a pas été testé en 1980-82.

d'emblée résistant au thiacétazone est constante. Cette variété répond à toutes les caractéristiques décrites dans (3, 7, 8, 9 et 10). Contrairement à l'étude de 1980-1982, aucune souche de *M. bovis* n'a été isolée en 1989-1990. Ceci peut s'expliquer par le fait que les échantillons de 1980-1982 provenaient aussi bien des zones rurales d'élevage (enquête dans la région de Kayes) que des zones urbaines alors que ceux de 1989-1990 ont été collectés directement au dispensaire antituberculeux (Centre national de référence), au service de pneumophtisiologie de l'Hôpital national du point G à Bamako et au niveau des différents centres de dépistage bactériologique du pays.

Troisièmement : l'isolement et l'identification de deux souches de mycobactéries atyiques dans les expectorations de malades sidéens sont assez intéressants et doivent retenir l'attention des services nationaux de lutte contre la tuberculose sur le plan du diagnostic clinique et du traitement mais surtout des laboratoires de référence pour la recherche systématique des mycobactéries atypiques au cours des investigations bactériologiques.

Comme on peut le constater dans le tableau 2, les taux de résistances primaires en 1980-1982, bien que plus bas que ceux enregistrés dans certains pays de l'OCCGE (3, 7, 8, 9 et 10), étaient bien élevés par rapport à ceux des pays développés (5, 6).

En effet jusqu'à cette période, le schéma national du Mali était un régime long de douze mois avec une phase H/S/T de quatre mois, relayée par une phase de huit mois avec H/T. La supervision se faisait pendant la période d'hospitalisation ou du moins pendant tout le temps où le malade était encore cracheur de bacilles.

En comparant les résultats de 1989-1990 à ceux de 1980-1982 soit environ huit à neuf ans d'intervalle, il ressort une baisse sensible des taux de résistance primaires. Ces résultats concordent avec ceux enregistrés par WEBER et KLEEBERG (2) en Afrique du Sud et KIM et HOMG en Corée (1).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer cela :

Premièrement : face aux résultats de 1980-1982, le responsable national de la lutte contre la tuberculose a, en accord avec le ministère de la santé, pris des mesures draconiennes pour la protection des drogues antibacillaires :

— restriction de prescription de médicaments antituberculeux par d'autres formations que celles s'occupant de lutte contre la tuberculose et la lèpre;

— mesures de contrôle de la vente des médicaments antituberculeux dans les officines privées.

Deuxièmement : la disponibilité des médicaments antituberculeux grâce au soutien du Comité hollandais de lutte contre la tuberculose sous le parrainage de l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICT-MR) qui a réduit d'une manière significative les ruptures en drogues car il n'y a nul doute que le manque de médicaments antituberculeux conduit à des arrêts de traitement avec comme conséquence directe le développement des résistances chez les bacilles.

Troisièmement : une meilleure organisation de la lutte antituberculeuse qui a commencé depuis 1977 avec la décentralisation progressive du réseau national de dépistage et de traitement dont la mise en place progressive a nécessité la formation et le recyclage des bacilloscopistes et des infirmiers en matière de tuberculose.

Quatrièmement : le régime court de huit mois avec une première phase de deux mois en H/R/Z/E suivie

Tab. 3. — Résultats du calcul du taux de résistances primaires par combinaisons de drogues au Mali en 1980-1982 et 1980-1990.

Drogues	1980-82			1989-90		
	Nbre de souches testées	Nbre de souches résistantes	% résistantes	Nbre de souches testées	Nbre de souches résistantes	% résistantes
H/S	116	11	9,5	98	6	6,1
H/E	-	-	-	98	4	4,1
H/R	116	2	1,7	98	1	1,0
H/T	116	12	10,3	98	6	6,1
R/E	-	-	-	98	1	1,0
H/R/Z	116	0	0	98	0	0,0
H/R/E/	-	-	-	98	0	0,0
H/S/T/	116	9	7,8	98	3	3,1
H/S/E/	-	-	-	98	2	2,0
H/R/Z/E	-	-	-	98	0	0,0

- : l'éthambutol (E) n'a pas été testé en 1980-82.

H = isoniazide; S = streptomycine; T = thiacetazone; P = pas; R = rifampicine; Et = éthionamide; E = éthambutol; Z = pyrazinamide

de six mois en H/E, évalué après des études pilotes, a été introduit progressivement contrairement aux pays où la chimiothérapie de courte durée a été d'emblée généralisée.

Enfin *cinquièmement* la supervision a été nettement améliorée grâce au soutien des assistances sociales et des agents du développement communautaire surtout au cours du traitement ambulatoire.

Quant à la combinaison des drogues, les résultats reflètent la même tendance que ceux des résistances primaires par drogue. Les combinaisons à trois ou quatre drogues donnent des résultats excellents sauf pour celles comprenant H/S/T et H/S/E qui, sans être catastrophiques, présentent néanmoins des taux de résistances de 3,1 et 2 %.

Si l'on tient compte de la présence du VIH au Mali, il serait prudent, à moins d'un test systématique chez les tuberculeux d'utiliser rarement le thiacétazone contre-indiqué chez les malades VIH positifs.

Dans le calcul des résistances enregistrées *in vitro* dans l'étude 1989-1990, on constate que le pourcentage de souches résistantes aux combinaisons R/H et R/E sont identiques. Dans le schéma de deuxième phase en régime court et pour des raisons de coût le R/H peut donc être préféré au R/E.

Il est à noter que toutes les combinaisons de drogues de 1989-1990 ne peuvent pas être comparées à celles de 1980-1982 dans la mesure où jusqu'en 1983 l'éthambutol ne figurait pas dans notre gamme d'antibiogrammes.

C'est ce qui explique qu'il n'a pas été testé au cours des premières études.

Il est également important de signaler que cette baisse sensible des résistances primaires enregistrées en 1989-1990 concorde avec l'amélioration du taux de guérison qui est actuellement de 92 % contre 55 % dans les années 1979 jusqu'en 1983.

Enfin, si cette étude nous a fourni des informations sur l'évolution des résistances primaires dans l'intervalle de sept à huit ans, il nous semble important d'envisager une autre étude sur les résistances secondaires pour mieux apprécier l'application de la chimiothérapie de courte durée au Mali.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kim (S. J.) & Homg (Y.). — Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Korea. *Tubercle Lung,* 1992, **73** (4), 219-224.
2. Weyer (K.) & Kleeberg (H. H.). — Primary and acquired drug resistance in adult black patients with tuberculosis in South Africa: results of a continuous national drug resistance surveillance programme involvement. *Tubercle Lung Disease,* 1992, **73,** 106-112.
3. Toure (I. M.), Tidiani (O.) & Amédome (A.) — Études des résistances initiales des bacilles tuberculeux isolés d'expectorations de malades atteints de tuberculose pulmonaire au service de pneumophtisiologie du CHU de Lomé. *Médec. Afr. Noire,* 1987, **34** (5), 429-445.
4. Toure (I. M.). — Progrès de la bactériologie de la tuberculose dans les États de l'OCCGE. *Bulletin de l'Union Internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires,* 1986, **61** (4), 22-24.
5. Mitchison (D. A.). — Drug resistance in mycobacteria. *Br. Med. Bull.,* 1984, 40-84.
6. Kleeberg (H. H.) & Boshoff (M. S.). — *World atlas of initial drug resistance.* Tuberculosis Research Institute of South Africa, 1984.
7. Toure (I. M.) & Sangare (S.) & Doumbia (S). — Études bactériologiques de 235 expectorations provenant du Service national de la tuberculose de la République du Mali. Doc. Tech. OCCGE, 1983, **8231** (088-B-10).
8. Toure (I. M.). — The situation with regard to *Mycobacterium africanum* in West Africa. *Bull. Intern. Union against tuberculosis,* 1982, **57** (3-4), 234-241.
9. Toure (I. M.), Tiendrebeogo (H.) & Yameogo (E.). Études bactériologiques de 223 expectorations de malades atteints de tuberculose pulmonaire dans le département du Centre de la Haute-Volta (Ouagadougou). Doc. Tech. OCCGE, 1982, **7951** (134-B-10).
10. Toure (I. M.) — West Africa drug's resistance of *Mycobacterium.* In: *World atlas of initial drug resistance.* Tuberculosis Research Institute of South Africa, 1981.
11. Canetti (G.), Fox (W.) & Khomemko (A.). — Advances in techniques of testing mycobacterial drug and the use of sensitivity tests in tuberculosis programs. *Bull. World Health Organisation,* 1969, **41** (21).