

BACTÉRIOLOGIE

Résistance de Mycobacterium tuberculosis complex aux principaux antibacillaires à Yaoundé, Cameroun.

R. Bercion (1) & C. Kuaban (2)

(1) Biologiste des hôpitaux des armées, Chef du laboratoire des mycobactéries, Centre Pasteur du Cameroun, Yaoundé.
Tél : (237) 23-18-03, fax : (237) 23-15-64, E-mail: c.pasteur@camnet.cm

(2) Pneumologue. Chargé de cours à la faculté de médecine et des sciences biomédicales, Université de Yaoundé 1. Chef de service de pneumologie, Hôpital Jamot, Yaoundé, Cameroun.

Manuscrit n°1860. "Bactériologie". Accepté le 24 mars 1998.

Summary: Resistance of Mycobacterium tuberculosis Complex to the Main Antituberculosis Drugs in Yaounde-Cameroon.

To evaluate the current prevalence of initial and acquired resistance to the main antituberculosis drugs in Yaounde, isolates of M. tuberculosis complex obtained from sputum cultures of 602 adult patients with pulmonary tuberculosis (516 new cases and 86 old cases) consecutively admitted into the tuberculosis centre of Hôpital Jamot from July 1994 to December 1995 were studied. The susceptibility of isolates to the major antituberculosis drugs was tested by the indirect proportion method. The overall resistance rate (1 or more drugs) was 35.2%, with initial resistance 31.8% (164 of 516) and acquired resistance 55.8% (48 of 86). Initial resistance to streptomycin was the most frequent (20.5%), followed by isoniazid 12.4%, thiacetazone (5.6%), rifampicine (0.8%) and ethambutol (0.4%). Initial resistance was noted as 25% to 1 drug, 5.8% to 2 drugs, 0.8% to 3 drugs and 0.2% to 4 drugs. Acquired resistance to isoniazid was the most frequent (45.3%), followed by streptomycin (40.7%), rifampicine (30.2%), thiacetazone (10.5%) and ethambutol (9.3%). Acquired resistance was found as 13.9% to one drug, 19.8% to 2 drugs, 12.8% to 3 drugs and 9.3% to 4 drugs. A combined resistance to rifampicine and isoniazid in the same patient was noted in 0.8% of the new cases and in 26.7% of the old cases. These high rates of antituberculosis drug resistance in Yaounde underline the urgent need to reestablish a tuberculosis control programme in Cameroon.

Résumé :

Afin d'évaluer la prévalence actuelle des résistances initiale et secondaire aux principaux médicaments antituberculeux à Yaoundé, les souches de M. tuberculosis complex isolées des cultures d'expectorations des 602 adultes atteints de tuberculose pulmonaire, consécutivement admis au centre antituberculeux de l'Hôpital Jamot de juillet 1994 à décembre 1995, ont été étudiées. Les tests de sensibilité aux antituberculeux ont été réalisés par la méthode indirecte des proportions. Le taux global de résistance à au moins un antituberculeux était de 35,2 %, avec un taux de résistance initiale de 31,8 % (164/516) et un taux de résistance secondaire de 55,8 % (48/86). Une résistance initiale à la streptomycine était la plus fréquente (20,5 %) suivie d'isoniazide (12,4 %), thiacétazone (5,6 %), rifampicine (0,8 %) et éthambutol (0,4 %). La résistance initiale était de 25 % à un anti-tuberculeux, 5,8 % à deux, 0,8 % à trois et 0,2 % à quatre anti-tuberculeux. Une résistance secondaire à l'isoniazide était la plus fréquente (45,3 %), suivie de streptomycine (40,7 %), rifampicine (30,2 %), thiacétazone (10,5 %) et éthambutol (9,3 %). La résistance secondaire était de 13,9 % à un anti-tuberculeux, 19,8 % à deux, 12,8 % à trois et 9,3 % à quatre anti-tuberculeux. Une résistance combinée à la rifampicine et à l'isoniazide chez le même malade a été observée chez 0,8 % des nouveaux cas et 26,7 % des anciens cas. Ces taux élevés de résistance aux antituberculeux à Yaoundé soulignent l'urgence d'une relance d'un programme de lutte contre la tuberculose au Cameroun.

Key-words: M. tuberculosis complex - Resistance - Antituberculosis drug - Hospital - Prevalence - Yaounde - Cameroon - Africa

Mots-clés : M. tuberculosis complex - Résistance - Antituberculeux - Hôpital - Prévalence - Yaoundé - Cameroun

Introduction

Le Cameroun est un pays de forte endémie tuberculeuse. Son incidence, en l'absence de données épidémiologiques fiables, est estimée à 100 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an (13). Comme dans la plupart des pays en Afrique subsaharienne, la lutte effective contre ce fléau au Cameroun est rendue plus difficile par son interaction avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et surtout par des conditions socio-économiques défavorables. En effet, depuis quelques années, du fait de la crise économique qui sévit dans le pays,

le programme national de lutte contre la tuberculose est tombé en désuétude (14). En conséquence, la lutte contre cette affection incombe actuellement à tous les médecins quelle que soit leur spécialité. Malheureusement, cet état des choses s'est traduit par l'absence de standardisation des régimes de traitement antituberculeux et de surveillance correcte des malades mis sous traitement. Ceci, associé à la non-accessibilité de la plupart des malades au traitement jugé trop onéreux, réalise des conditions idéales au développement de résistances aux médicaments antituberculeux.

Le but de ce travail était d'évaluer la prévalence actuelle des résistances initiale et secondaire aux médicaments antituber-

Tableau II.

résistance antibacillaire	initiale (n = 516)		secondaire (n = 86)		globale (n = 602)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
H	64	(12,4)	39	(45,3)	103	(17,1)
R	4	(0,8)	26	(30,2)	30	(5,0)
S	106	(20,5)	35	(40,7)	141	(23,4)
E	2	(0,4)	8	(9,3)	10	(1,7)
T	29	(5,6)	9	(10,5)	38	(6,3)

H = isoniazide, R = rifampicine, S = streptomycine, E = éthambutol, T = thiacétazone

Pour chaque antibacillaire testé, à l'exclusion de la thiacétazone, les taux de la résistance initiale et de la résistance secondaire n'étaient pas différents entre *M. tuberculosis* et *M. africanum*. A l'opposé, 41,4 % des souches de *M. africanum* ont été trouvées résistantes à la thiacétazone contre 2,6 % des souches de *M. tuberculosis* ($p < 10^{-7}$).

Le taux de la résistance initiale chez les hommes (92/317 : 29,0 %) ne différait pas statistiquement du taux observé chez les femmes (72/199 : 36,2 %). Le tableau III montre la distribution des cas de résistance initiale en fonction de l'âge des malades. Le taux de la résistance initiale était plus élevé chez les malades de 35 ans et plus (40,4%) que chez les moins de 35 ans (27,7%) ($p < 0,01$, OR 1,77). Cette augmentation du taux de la résistance des bacilles du complexe tuberculeux avec l'âge des malades demeurerait significative quant on considèrerait l'ensemble des 602 patients de l'étude.

Le taux de la séroprévalence pour le VIH était de 17,8% chez les nouveaux cas et de 14,5% chez les anciens cas ($p = 0,3$). Il n'y avait pas de différence significative des taux de résistance entre les malades séropositifs et séronégatifs pour le VIH, que ces malades soient des nouveaux ou des anciens cas.

Tableau III.

résistance à	tranches d'âges (ans)			
	15-24 (n = 147)	25-34 (n = 203)	35-44 (n = 99)	45 (n = 67)
H	7	13	6	5
S	23	25	16	14
R	-	1	-	-
T	4	3	6	6
HR	1	-	1	-
HS	8	5	7	1
HT	1	1	1	2
ST	-	1	-	1
HSE	-	1	-	-
HST	-	2	1	-
HRSE	-	1	-	-
total (%)	44 (29,9)	53 (26,1)	38 (38,4)	29 (43,3)

Discussion

Seuls les patients présentant une tuberculose pulmonaire et admis consécutivement au centre antituberculeux de l'hôpital JAMOT à Yaoundé pendant la période d'étude ont été inclus. Il pourrait donc, par conséquent, exister un biais relatif à la représentativité de Yaoundé et de ses environs par notre échantillon d'étude. Néanmoins, le centre antituberculeux de l'hôpital JAMOT est, depuis de nombreuses années, le principal centre de prise en charge et de traitement de la tuberculose pour Yaoundé et ses environs. De ce fait, la série de malades de cette étude peut donc être considérée comme un reflet adéquat de la population des malades tuberculeux pulmonaires de cette région.

Le taux global de résistance aux médicaments antituberculeux observé dans cette étude était de 35,3 %. Ce taux actuel observé à Yaoundé montre une nette augmentation par rap-

port au taux de 24 % rapporté par HUET *et al* (9) dans une étude similaire menée dans le même hôpital en 1971. Il est identique au taux de 35,5 % observé dans une étude récente à Istanbul en Turquie (17), mais très inférieur au taux de 83 % rapporté à Manille aux Philippines (15). Il est, néanmoins, nettement supérieur aux taux rapportés dans des études similaires réalisées dans des pays en développement comme le Malawi (13 %) (8), Haiti (22 %) (16) ou l'Arabie Saoudite (21,3 % à 32 %) (1, 21).

Dans une étude récente, nous avons montré que, chez les malades atteints de tuberculose pulmonaire à Yaoundé, la fréquence d'isolement de *M. africanum* était tombée de 61 % en 1971 (9) à 9,6 % en 1995 (3). Les causes de cette importante variation survenue en 25 ans ne sont pas réellement connues. Les taux de résistance aux différents antibacillaires n'étaient pas différents entre *M. tuberculosis* et *M. africanum* sauf en ce qui concerne la thiacétazone à laquelle *M. africanum* est beaucoup plus souvent résistant. Ceci confirme le caractère de résistance naturelle de *M. africanum* à la thiacétazone anciennement décrit (9).

Le taux de la résistance initiale aux antibacillaires dans cette étude était de 31,8 %. Ce taux est nettement plus élevé que celui de 13 % observé à Yaoundé il y a 25 ans (9). Cependant, bien qu'élevée, la prévalence de la résistance initiale observée dans notre étude est inférieure au taux de 54,5 % rapporté dans un travail similaire mené à l'hôpital Agogo au Ghana (19). Les forts taux de résistance initiale observés au Ghana et au Cameroun reflètent très probablement l'absence de programme fonctionnel de lutte contre la tuberculose dans ces pays. En effet, dans les pays tels que l'Algérie ou la Corée, où des programmes de lutte contre la tuberculose ont été mis en place depuis plusieurs années, une chute importante de la prévalence de la résistance initiale aux antituberculeux a été démontrée (10, 11). Ce fait est encore illustré par les taux relativement bas de la résistance initiale rapportés dans certains pays africains où existent des programmes de lutte contre la tuberculose, tels le Bénin 18,5 % (2), le Kenya 14,4 % (7) et le Malawi 11,8 % (8).

La plupart (78,7 %) des souches du complexe tuberculeux résistantes, isolées chez les nouveaux cas de tuberculose au cours de cette étude, l'étaient vis-à-vis d'un seul antibacillaire, le plus fréquemment la streptomycine ou l'isoniazide. Nos résultats sont en accord avec ceux d'autres études similaires réalisées en Afrique sub-saharienne (2, 7, 8, 18). Le fort taux de résistance initiale à ces deux médicaments peut être lié à leur importante utilisation dans les pays en développement du fait de leur disponibilité et de leur coût relativement faible. Par ailleurs, dans certains de ces pays, dont le Cameroun, la streptomycine a été largement utilisée pour traiter d'autres maladies infectieuses que la tuberculose. De même, certains médicaments antituberculeux, telle l'isoniazide, sont parfois inclus dans des préparations pharmaceutiques antitussives. Des malades peuvent de ce fait méconnaître une exposition antérieure aux antituberculeux et être classés de façon erronée parmi les nouveaux cas de tuberculose. Dans cette étude, le taux de la résistance initiale à la rifampicine était seulement de 0,8 %. Ceci est probablement dû à l'introduction récente au Cameroun de cet antituberculeux au coût élevé.

Des épidémies de tuberculose à bacilles multi-résistants, souvent nosocomiales, ont été récemment décrites aux Etats-Unis chez des malades co-infectés par le VIH (6). Cette observation pouvait suggérer une association entre la résistance aux antituberculeux et la présence d'une co-infection par le VIH. Dans les pays en développement, la majorité des études montre que les taux de résistance aux antituberculeux sont similaires chez les patients séropositifs et séronégatifs pour le VIH (5, 8, 12).